KLINISCH-EXPERIMENTELLE STUDIE ÜBER CLOBAZAM, SEINE AUSWIRKUNGEN AUF ARTERIELLE BLUTGASE, BEFINDLICHKEIT UND KONZENTRATIONSVERMÖGEN

Ulrike Drauth

1983

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand Prof. Dr. A. Doenicke)
der chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. L. Schweiberer

KLINISCH-EXPERIMENTELLE STUDIE ÜBER CLOBAZAM, SEINE AUSWIRKUNGEN AUF ARTERIELLE BLUTGASE, BEFINDLICHKEIT UND KONZENTRATIONSVERMÖGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Ulrike Drauth
aus München
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. L. Schweiberer
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	03.05.1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Christoph & Michael
HOFBAUER
drucken + binden
Adalbertstrasse 18
8000 München 40

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 1

II. Orale Gabe verschiedener Gaben Clobazam 4
A. Methode 4
1. Pharmakologie 4
2. Versuchspersonen 5
3. Versuchsanordnung 5
4. Versuchsdurchführung 6
5. Versuchsplan 7
6. Definition der Meßgrößen 7
a. pH 7
b. Kohlendioxydpartialdruck 8
c. Sauerstofftransportfunktion 8
d. Standardbikarbonat 9
e. Basenüberschuß 9
7. Meßgeräte 9
8. Statistik 9
B. Ergebnisse 10
1. Blutgase 10
a. pH 10
b. pCO_2 10
c. pO_2 und O_2-Sättigung 12
d. Standardbikarbonat und Basenüberschuß 13
e. Proband Nr. 1 14
f. Proband Nr. 10 15
2. Befindlichkeit 17
C. Diskussion 19
D. Zusammenfassung 21

III. Vergleich der Wirkung von 15 mg Clobazam und Placebo 22
A. Methode 22

Seite

1. Pharmakologie 22
2. Versuchspersonen 22
3. Versuchsanordnung 22
4. Versuchsdurchführung 23
5. Versuchsplan 24
6. Meßgrößen 24
a. Befindlichkeit 24
b. Konzentration 25
7. Statistik 27
B. Ergebnisse 28
1. Befindlichkeit 28
2. Konzentrationsleistung 29
a. d2-Test 29
b. Zahlennachsprechen 31
c. Zahlensymboltest 32
3. Subjektive Befindlichkeit 33
C. Diskussion 36
D. Zusammenfassung 41

IV. Tabellen 42

V. Anlagen 56

VI. Literatur 61

I. EINLEITUNG

Unter den Tranquilizern stellen heutzutage die Benzodiazepine die wichtigste und am meisten verbreitetste Gruppe dar. Als erster Vertreter wurde 1960 Chlordiapezoxid eingeführt. Zwischenzeitlich wurde eine große Anzahl von Benzodiazepinderivaten vorgestellt, die sich voneinander im Ausprägungsgrad, z.B. der muskelrelaxierenden und anxiolytischen Wirkungen unterscheiden. Qualitative Unterschiede sind nicht bekannt (1, 20).

Über den Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine sind erst vor einigen Jahren wichtige Ergebnisse veröffentlicht worden. Erstmals 1977 wurde die Entdeckung gemacht, daß es im Zentralnervensystem aller höheren Wirbeltiere spezifische Benzodiazepinrezeptoren an Hirnmembranen gibt (1, 4).

Die höchste Dichte dieser Rezeptoren fand man im Bereich der Rinde des Groß- und Kleinhirns, sowie in einigen Strukturen des limbischen Systems, den nuclei amygdalae und dem Frontalhirn, wohingegen die weiße Substanz nur wenige Rezeptoren aufweist (3, 4). Das deutet darauf hin, daß Benzodiazepine bevorzugt im Rindenbereich wirken. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß die kortikalen Rezeptoren mit der antikonvulsiven Wirkung in Zusammenhang stehen, während die limbischen Rezeptoren die anxiolytischen Eigenschaften der Benzodiazepine bedingen (4).

Es konnte gezeigt werden, daß Benzodiazepine die hemmende Wirkung der g-Aminobuttersäure (GABA) verstärken, ohne selbst am GABA-Rezeptor stimulierend zu wirken. Es wird vermutet, daß das Protein GABA-Modulin kompetitiv an den GABA- und Benzodiazepin-Rezeptor bindet. Dies deutet auf eine räumliche und funktionelle Koppelung des GABA- und Benzodiazepin-Rezeptor-Komplexes hin. Die Bindung von GABA an den Rezeptor verstärkt die Affinität der Benzodiazepine zu ihrem Rezeptor.

Andererseits wird durch Bindung der Benzodiazepine die Bindung von GABA an den Rezeptor verstärkt.

Dabei kommt es durch Erhöhung des Chlorideinstroms in die Nervenzelle zur Hyperpolarisation der Nervenzellmembran und damit zur Verstärkung der inhibitorischen Wirkung der GABA (3, 6).

Die im Handel befindlichen Benzodiazepine lassen sich entsprechend ihrer Affinität zum Rezeptor klassifizieren. Die K_i-Werte stellen diejenigen Konzentrationen dar, die zur halbmaximalen Sättigung der Rezeptoren führen. Niedrige K_i-Werte bedeuten hohe Affinität zum Rezeptor (3).

Über die oben genannten Wirkungen hinaus haben Benzodiazepine sedative und, in hohen Dosen, hypnotische Eigenschaften. Folglich kann es vor allem in den ersten Behandlungstagen zu Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche und Einschränkung der Aufmerksamkeit kommen, die eine Verkehrstüchtigkeit ausschließen (1).

Es wurde deshalb nach einem Benzodiazepinderivat geforscht, das diese unerwünschten Wirkungen in geringerer Ausprägung hat.

Im Jahre 1978 wurde Clobazam vorgestellt. Es unterscheidet sich von anderen Benzodiazepinen dadurch, daß sich die Stickstoffatome im mittleren Ring in 1,5-Position, statt 1,4-Position bei den bisherigen Benzodiazepinen, befinden. Nach Angaben des Herstellers ist die Sedierung in der empfohlenen Dosierung von 20 - 30 mg pro Tag geringer, insbesondere soll das Reaktionsvermögen beim Fahrverhalten weniger beeinträchtigt sein, während anxiolytische Eigenschaften bei Clobazam stärker ausgeprägt sein sollen (1). Grund dafür ist, daß Clobazam unter üblichen Testbedingungen zu den Benzodiazepinrezeptoren eine mittlere Affinität (K_i = 170 - 360), jedoch eine hohe Affinität zu einem Subtyp der Benzodiazepin-

rezeptoren besitzt, die wahrscheinlich die anxiolytischen Wirkungen vermitteln (23).

In der vorliegenden Studie soll geprüft werden, welche Auswirkungen einmalige hohe Dosen Clobazam auf die arteriellen Blutgase und die subjektive Befindlichkeit haben.

Weiterhin soll getestet werden, ob 15 mg Clobazam oral an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Konzentrationsvermögen und Befindlichkeit beeinflussen.

II. ORALE GABE VON 30 UND 60 MG CLOBAZAM

A. METHODE

1. Pharmakologie

Clobazam (7-chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1.5-Benzodiazepin-2.4 (3H, 5H)-dion) unterscheidet sich von anderen Benzodiazepinen durch die Stellung der N-Atome in Position 1 und 5 statt 1 und 4.

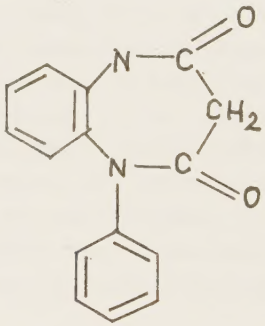


Abbildung 1

Nach oraler Gabe wird die Substanz relativ rasch resorbiert - maximale Plasmaspiegel werden 1 - 4 Stunden nach Applikation beobachtet - und mit Halbwertszeiten von 10 bis 30 Stunden aus dem Plasma eliminiert (10, 25). In der Leber wird Clobazam N-demethyliert und hydroxyliert. Der Plasma-Hauptmetabolit, Desmethyl-Clobazam, wird langsamer ausgeschieden, es werden Halbwertszeiten von 36 - 46 Stunden angegeben; Hanks berichtet von 2,7 - 5,9 Tagen (10).

Während die Serumspiegel von Clobazam bereits nach wenigen Tagen ein Plateau erreichen, steigen die Metabolitenspiegel über den gesamten Verabreichungszeitraum an und lie-

gen schließlich achtmal so hoch wie die Konzentrationen der unveränderten Substanz (26). Da die Affinität zum Benzodiazepinrezeptor für beide Substanzen nicht sehr unterschiedlich ist, ist nicht auszuschließen, daß dem Metaboliten eine große Bedeutung bei der Wirkung von Clobazam zukommt (26).

Die Ausscheidung aus dem Organismus erfolgt vorwiegend über die Nieren, ein kleiner Teil wird mit den Faeces ausgeschieden.

2. Versuchspersonen

Es stellten sich 16 männliche Probanden im Alter von 23 bis 28 Jahren (Mittel 26,2 Jahre), einem Gewicht von 56 bis 95 kg (Mittel 71,5 kg) und einer Körpergröße von 171 bis 199 cm (Mittel 179,06 cm) freiwillig zur Verfügung (Tabelle 1).

Alle Versuchspersonen mußten anamnestisch und subjektiv gesund sein. Jeder Proband unterzog sich dem Versuch nur einmal. Voraussetzung für die Teilnahme waren mindestens 6 Stunden Schlaf während der vorangegangenen Nacht, sowie 6 Stunden Nahrungskarenz. Es handelte sich vorwiegend um Studenten, die gegen Honorierung und nach Aufklärung über den Charakter des Experiments teilnahmen.

3. Versuchsanordnung

Die vorliegende Studie wurde einfachblind durchgeführt. Dem Versuchsleiter sowie dem Untersucher waren die jeweilige Dosierung des verabreichten Medikaments bekannt, nicht jedoch dem Probanden.

Während des Experiments wurden folgende Parameter gemes-

sen: pH, pCO_2, pO_2, O_2-Sättigung, HCO_3- und der Basenüberschuß. Zur Blutgasanalyse wurde arterielles Blut entnommen zu den Zeitpunkten t(min) = -10, 0(Medikamenteneinnahme), 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 und 180.

Parallel dazu wurden über 3 Stunden EEGs abgeleitet, sowie Blutdruck und Puls registriert, deren Ergebnisse jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Studie sein sollen, sondern separat veröffentlicht werden.

4. Versuchsdurchführung

Der Proband wurde in einen abgedunkelten, schallgedämpften Raum gelegt. In den linken Unterarm wurde ein intravenöser Katheter mit Kochsalzinfusion als Notfallzugang gelegt. Dann wurde mit 1%iger Xylocain-Lösung an der Innenseite des rechten Handgelenks eine Quaddel gesetzt und anschließend in die rechte Arteria radialis ein Abbocath-Katheter aus Teflon geschoben. Am Katheter wurde ein Dreiwegehahn befestigt und sofort mit Heparin durchgespült. Diese Anordnung erlaubte die problemlose mehrfache Entnahme arteriellen Blutes ohne Gerinnungsrisiko. Da es sich um einen dünnlumigen 22G Abbocath-Katheter handelte, war die arterielle Thrombosegefahr unerheblich.

Zur Blutentnahme wurden 2 ml-Einmalspritzen benützt. Sie enthielten soviel Heparin, daß der Ansaugstutzen blasenlos gefüllt war. Vor den Blutentnahmen wurden jeweils 1 ml Blut aus dem Hahn abgesaugt und verworfen, um aktuelles Blut aus der Arterie zu erhalten.

Anschließend wurde etwa 2 ml arterielles Blut blasenfrei aspiriert. Sofort nach Entnahme wurde mit Infusionslösung durchgespült, um eine Thrombenbildung zu verhindern. Die Spritzen wurden mit einer Gummikappe luftdicht verschlossen

und bis zur Blutgasanalyse in Eiswasser aufbewahrt.

Unmittelbar nach Versuchsende wurde der Proband nach seiner Befindlichkeit befragt (Tabelle 2). Dem Probanden wurde ein weiterer Fragebogen mitgegeben, den er innerhalb der folgenden 24 Stunden auszufüllen hatte (Tabelle 3).

5. Versuchsplan

Alle 16 Probanden erhielten zum Zeitpunkt t = 0 die ihnen zufällig zugeordneten Dosierungen. Die Versuchspersonen 1, 2, 6, 7, 9, 11, 12 und 15 erhielten je 30 mg Clobazam, die Probanden 3, 4, 5, 8, 10, 13, 14 und 16 erhielten je 60 mg.

6. Definition der Meßgrößen (22)

a. pH

Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration. Bei Anwendung des Massenwirkungsgesetzes gilt:

$$K' = \frac{H^+ \cdot HCO_3^-}{CO_2} .$$

Durch Logarithmieren und Multiplikation der Gleichung mit - 1 erhält man die Hendersen-Hasselbalch-Gleichung:

$$pH = pK' + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2} .$$

Der pK' hat für das Blut bei 37° C etwa einen Wert von 6,1. Bei 40 Torr CO_2-Druck sind circa 2,7 ml CO_2 im Plasma und

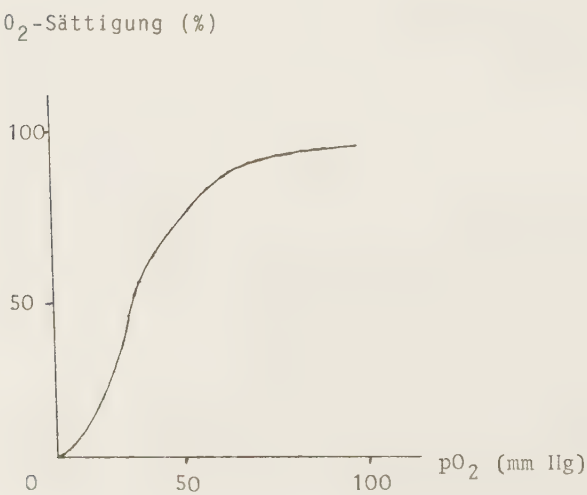
circa 50 ml HCO_3^- aus der Bicarbonatbindung vorhanden. Der Quotient ergibt circa 20. Der Logarithmus von 20 ist 1,3. Gemäß der obigen Gleichung beträgt der pH-Wert für Blut also 7,4.
Normbereich: 7,38 - 7,42.

b. Kohlendioxydpartialdruck (pCO_2)

Am pCO_2 zeigen sich respiratorische Veränderungen; eine Hypoventilation, d.h. ein vermindertes Abatmen von CO_2, führt zu einer Erhöhung des pCO_2.
Normbereich: 36 - 40 mm Hg.

c. Sauerstofftransportfunktion (pO_2 und O_2-Sättigung)

Der Sauerstofftransportfunktion liegt die Sauerstoffbindungskurve zugrunde. Sie ist eine Funktion der Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck.



Sauerstoffsättigung bedeutet den prozentualen Anteil des an Hb gebundenen O_2 im Verhältnis zum Gesamt-Hb. Da die Verbindung des Sauerstoffs mit dem Hämoglobin dissoziabel ist, hängt sie im wesentlichen vom Sauerstoffpartialdruck ab.

Normbereich: pO_2 81 - 99 mm Hg
O_2-Sättigung 95 - 97 %.

d. Standardbikarbonat

Das Standardbikarbonat ist diejenige Menge CO_2, die bei 37° C und voller Sauerstoffsättigung des Blutes bei einem pCO_2 von 40 mm Hg von 100 ml Plasma gebunden werden kann.
Normbereich: 21 - 25 mmol/l.

e. Basenüberschuß

Der Wert gibt an, wieviel Base im Blut mit Säure titriert werden muß, um dem Blut bei normalem pCO_2 (40 mm Hg) und 37° C einen pH von 7,40 zu geben. Bei Säureüberschuß ist der Wert negativ.
Normbereich: -2 - +2.

7. Meßgeräte

Die Blutgase wurden automatisch mit dem Gerät 175 automatic ph-blood gas system der Firma Corning bestimmt.

8. Statistik

Bestimmt wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Meßreihen. Auf eine statistische Auswertung wurde verzichtet, weil sich bei beiden Dosierungen die Kurvenverläufe ähnlich waren und sich zudem im physiologischen Bereich bewegten.

B. ERGEBNISSE

1. Blutgase

Der Interpretation der verschiedenen Kurven und Werte wurden die Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen zugrunde gelegt.

Die so erhaltenen Kurven bewegten sich für alle Blutgasparameter in beiden Versuchsgruppen im physiologischen Bereich.

Nach Betrachtung der Mittelwertskurven soll das Verhalten der Blutgase pH, pCO_2 und pO_2 der Probanden Nr. 1 und 10 betrachtet werden, die beide tief geschlafen hatten, was im EEG in einer Parallelstudie dokumentiert wurde.

a. pH (Abbildung 3)

Bei 30 mg Clobazam sinkt der pH von 7,39 (t=0) auf 7,37 (t=45 und t=90) und erreicht bei t=120 wieder den Ausgangswert.

Nach 60 mg Clobazam sinkt der pH von 7,4 (t=0) langsam auf 7,373 (t=120) und beträgt bei t=180 7,378.
Einzelwerte Tabelle 4.

b. pCO_2 (Abbildung 4)

Bei 30 mg Clobazam beträgt der pCO_2 bei t=0 38,5 mm Hg. Er steigt kontinuierlich auf 41,1 mm Hg (t=90) um bis t=180 wiederum auf 39,4 mm Hg abzufallen.

Bei 60 mg Clobazam beträgt der pCO_2 bei t=0 38,7 mm Hg. Er steigt während des Versuches kontinuierlich an und erreicht bei t=180 ein Maximum von 41,75 mm Hg.
Einzelwerte Tabelle 5.

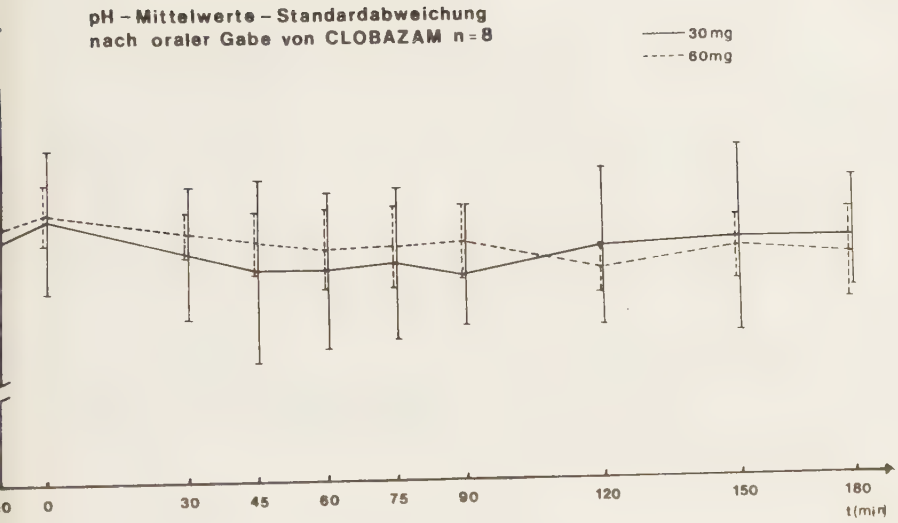


Abbildung 3

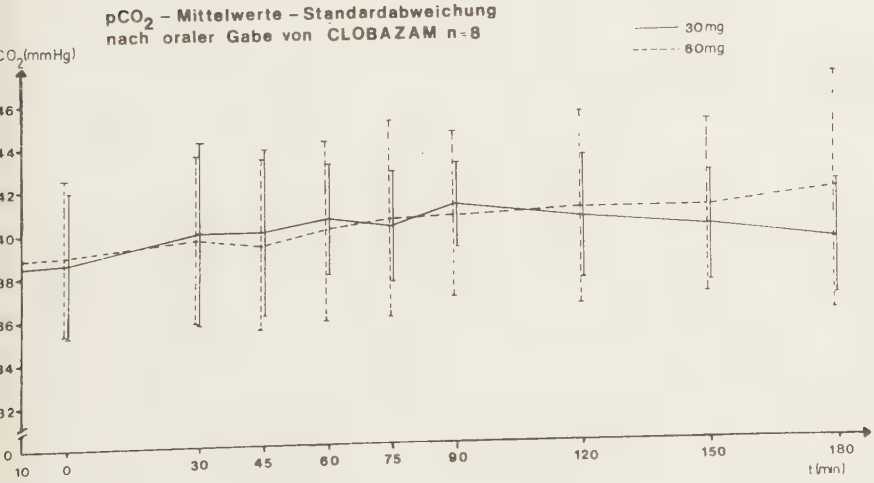


Abbildung 4

c. pO_2 und O_2-Sättigung (Abbildungen 5 und 6)

Bei 30 mg Clobazam bewegt sich der pO_2 zwischen einem Minimum von 87,3 mm Hg (t=75) und einem Maximum von 93,6 mm Hg (t=120).

Bei 60 mg Clobazam steigt der pO_2 unter leichten Schwankungen auf ein Maximum von 91,3 mm Hg (t=120) und fällt bei t=180 auf den Ausgangswert von 88,1 mm Hg zurück.
Einzelwerte Tabelle 6.

Die Sauerstoffsättigung bewegte sich bei beiden Dosierungen nur geringfügig zwischen 96 und 97,5%.
Einzelwerte Tabelle 7.

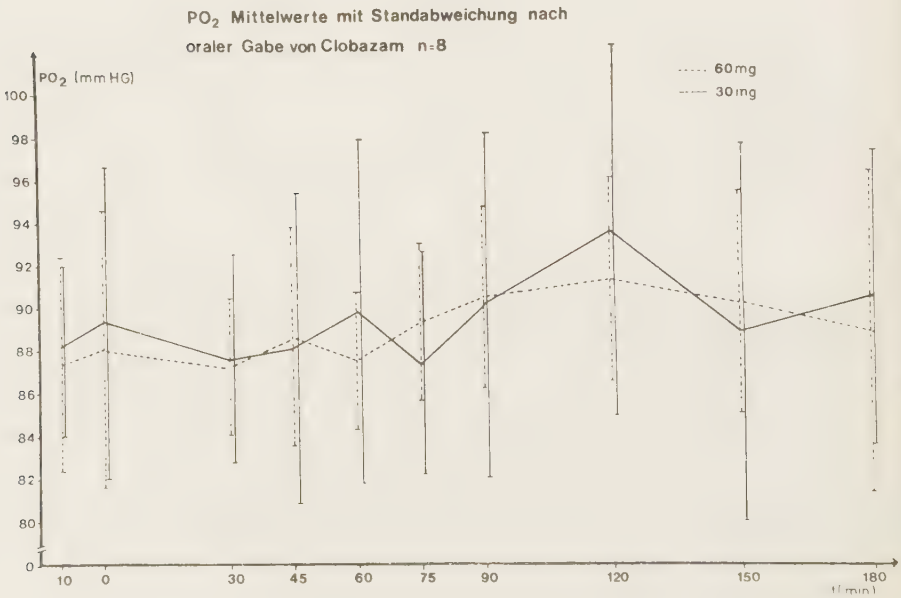


Abbildung 5

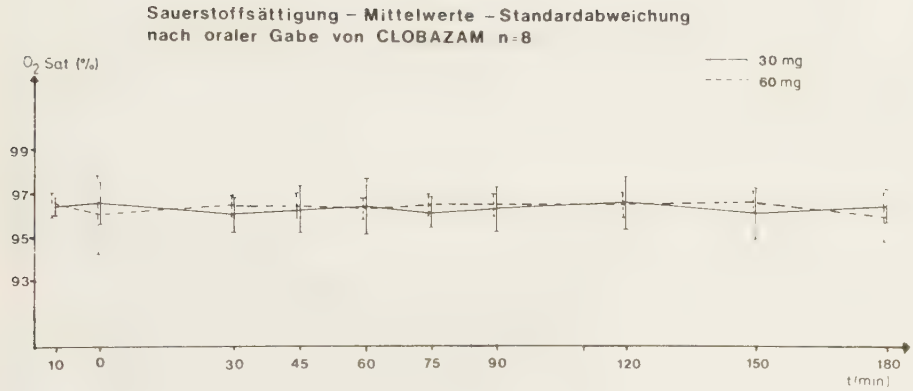


Abbildung 6

d. Standardbikarbonat und Basenüberschuß (Abbildungen 7 und 8)

Auch diese beiden Parameter zeigten nur geringfügige Schwankungen innerhalb des physiologischen Bereichs. Einzelwerte Tabellen 8 und 9.

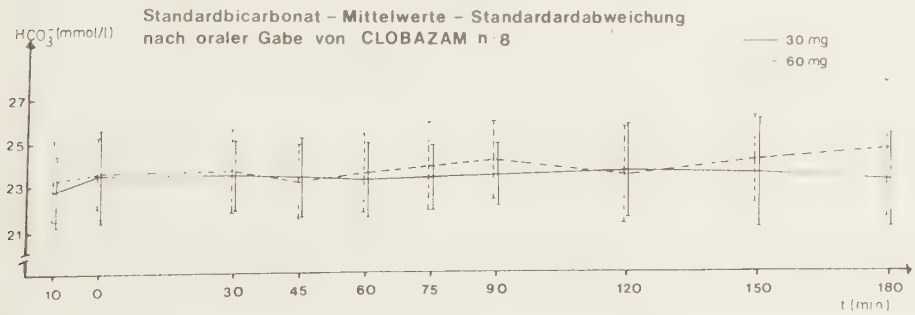


Abbildung 7

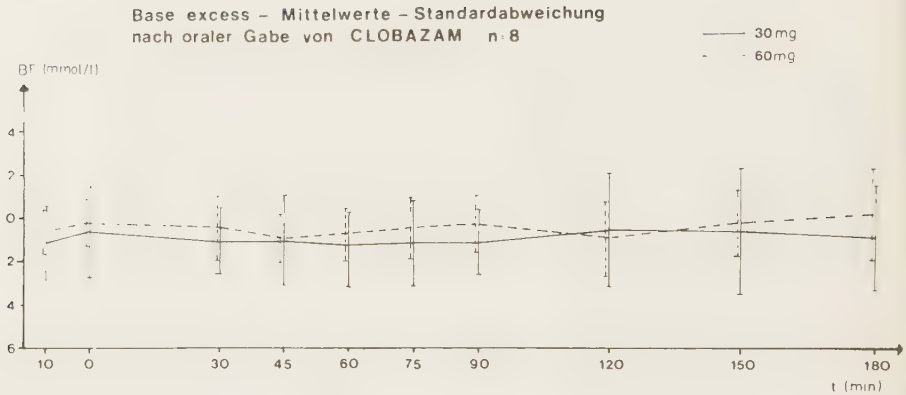


Abbildung 8

e. Proband Nr. 1 (Abbildung 9)

Der 23-jährige Proband wog bei einer Größe von 188 cm 75 kg. Er hatte 30 mg Clobazam erhalten. Zur Zeit t=30 befand er sich im Schlafstadium C 1 und erreichte bei t=60 das Schlafstadium D 0 (7).

In dieser Zeitspanne sinkt der pH von 7,38 (t=0) auf ein Minimum von 7,33 nach 75 Minuten, gleichzeitig steigt der pCO_2 bei t=45 auf ein Maximum von 46,6 mm Hg, der pO_2 sinkt zu diesem Zeitpunkt auf 86 mm Hg ab.

Gegen Versuchsende erwacht der Proband, die Blutgase kehren zu ihren Ausgangswerten zurück.

Einzelwerte Tabellen 4, 5 und 6.

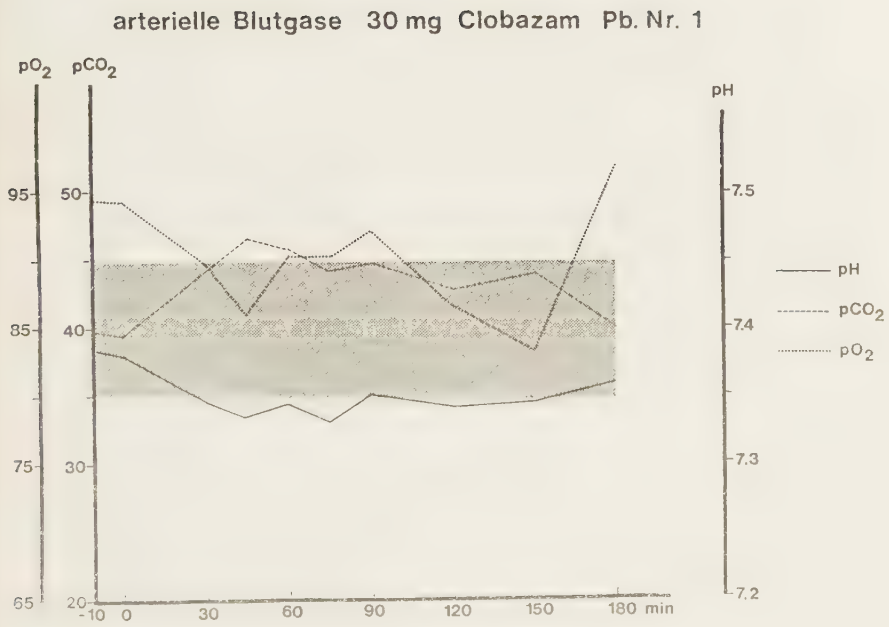


Abbildung 9

f. Proband Nr. 10 (Abbildung 10)

Dieser Proband erhielt eine Einzeldosis von 60 mg Clobazam. Er war 183 cm groß und hatte ein Gewicht von 95 kg.

Bei ihm fällt der pH von 7,379 (t=0) kontinuierlich auf 7,354 (t=75). Es kommt zwischen der 30. und 60. Minute zu einem steilen Anstieg des pCO_2 von 40 mm Hg auf 44,9 mm Hg und einem Abfall des pO_2 von 85 auf 80 mm Hg. Gleichzeitig wird im EEG ein rasches Einschlafen beobachtet, das

in der 75. Minute das Stadium D 2 erreicht (7). Bei t=120 normalisieren sich die Blutgase, der Proband befindet sich jetzt im Stadium A 1. Gegen die 150. Minute fällt er wiederum in Tiefschlaf (C 0), gleichzeitig kommt es zu einem pH-Abfall, einem pCO_2-Anstieg und einem pO_2-Abfall. Dabei erreicht in der 180. Minute der pCO_2 einen Wert von 48,1 mm Hg, pH und pO_2 sinken auf 7,341 bzw. 77,7 mm Hg. Einzelwerte Tabellen 4, 5 und 6.

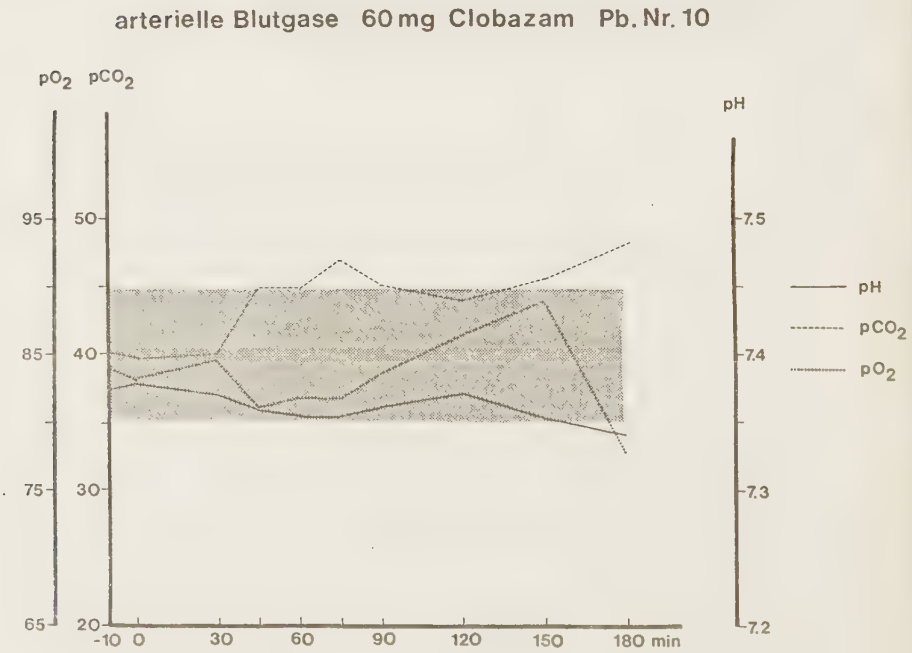


Abbildung 10

2. Subjektive Eindrücke

a. Direkt nach Versuchsende (Abbildung 11)

Alle Probanden wurden unmittelbar nach Versuchsende nach ihrem Allgemeinbefinden befragt.

Nach 30 mg Clobazam ergab sich folgendes Bild: Sechs von acht Probanden gaben an, während des Versuchs geschlafen zu haben. Vier Probanden fühlten sich schlapp, fünf Probanden gaben an, weiche Knie zu haben, zwei Probanden verspürten nach dem Aufstehen Schwindel und Kopfschmerzen. Je ein Proband gab Mundtrockenheit, Hustenreiz und Sehstörungen an.

Fünf Probanden hätten sich zu diesem Zeitpunkt Autofahren nicht mehr zugetraut.

Nach 60 mg Clobazam hatten fünf von acht Probanden nach eigenen Aussagen geschlafen. Je drei Probanden verspürten nach dem Aufstehen Schwindel und Hitzegefühle. Vier Probanden gaben an, schlapp zu sein, fünf hatten weiche Knie beim Aufstehen, und ebenfalls fünf Probanden sagten, ihr Gang sei unsicher.

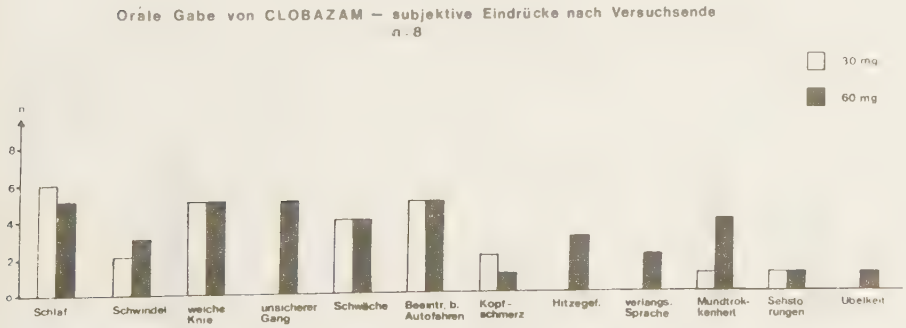


Abbildung 11

b. 24 Stunden nach dem Versuch (Abbildung 12)

Hier interessierte insbesondere die Dauer des "unphysiologischen" Zustandes.

Bei 30 mg Clobazam lag diese Dauer zwischen 2 und 4 Stunden nach Versuchsende. Ein Proband gab an, 8 Stunden unpäßlich gewesen zu sein. Innerhalb dieses Zeitraums verspürten je 4 Probanden Benommenheit und weiche Knie, drei Probanden waren müde, zwei Probanden verspürten Schwäche, und je ein Proband gab Konzentrationsschwäche, Überreiztheit, Adynamie oder Euphorie an.

Nach 60 mg Clobazam wurde die subjektive Beeinträchtigung zwischen 1/2 und 6 Stunden angegeben. Ein Proband fühlte sich 24 Stunden lang indisponiert. Je sechs Probanden klagten während dieser Zeit über Benommenheit und Konzentrationsschwäche, fünf Probanden verspürten Müdigkeit, vier Probanden hatten weiche Knie und zwei einen unsicheren Gang. Drei Probanden klagten über eine reduzierte Reaktionsfähigkeit, je einer über verlangsamte Sprache, Kopfdruck und mangelnde Bewegungskoordination. Außerdem hatte ein Proband über einen Zeitraum von 10 Tagen Potenzstörungen.

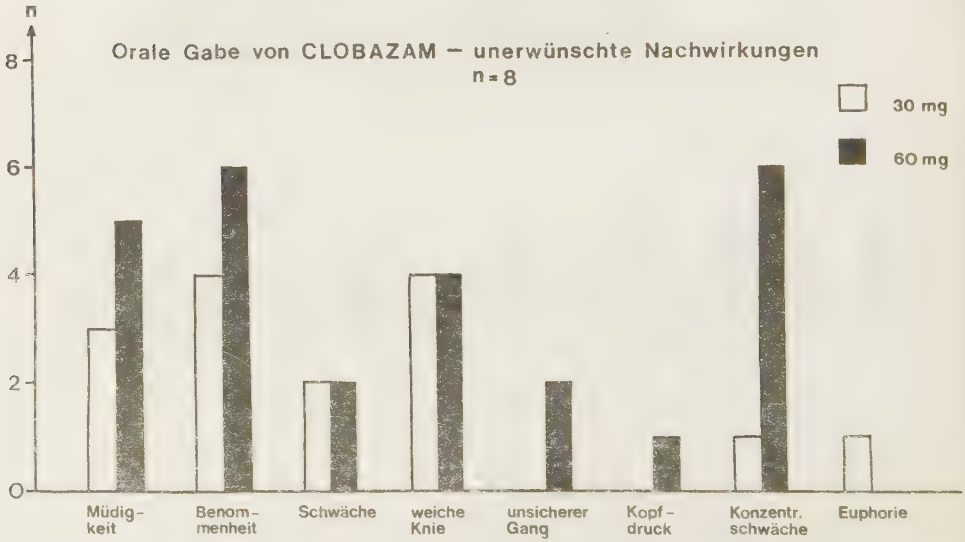


Abbildung 12

C. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob einmalige mittlere und hohe Dosen Clobazam nach oraler Gabe einen Einfluß auf arterielle Blutgase haben; hieraus können Rückschlüsse auf den Wachheitsgrad und vitale Funktionen von Personen gezogen werden.

Die Durchschnittswerte der wichtigsten Blutgasparameter pH, pCO_2 und pO_2 blieben während des Versuchszeitraums in physiologischen Bereichen. Insbesondere bei der 60 mg Dosis zeigt sich jedoch gegen Versuchsende die Tendenz zur Hyperkapnie und zu einem pH-Abfall in untere Grenzbereiche. Verdeutlicht wird dies auch in den beiden Einzelstudien.

Da ein Ansteigen des Kohlendioxydpartialdrucks und ein pH-Abfall als Ausdruck einer Hypoventilation, wie sie im Schlaf eintritt, angesehen werden können, kann man obiges Ergebnis dahingehend deuten, daß Clobazam in höherer Dosierung eine Tendenz zur Sedierung zeigt. Dieser Schluß wurde auch durch parallel dazu aufgezeichnete EEGs der Probanden bestätigt, wo insbesondere bei der 60 mg Dosis Tiefschlafstadien und vereinzelt Narkosestadien erreicht wurden (7).

Ein ähnliches Ergebnis wurde in einer klinischen Studie festgestellt. Über acht Tage erhielten Patienten abends je 20, 30 oder 40 mg Clobazam. Die schlafanstoßende Wirkung war bei denjenigen Patienten am größten, die 40 mg Clobazam erhalten hatten (12).

Im Gegensatz dazu lassen sich bei anderen Benzodiazepinen wie zum Beispiel bei Diazepam und seinen Metaboliten Temazepam und Oxazepam bereits in niedriger Dosierung hypnotische Eigenschaften nachweisen (18, 19).

Die sedative Wirkung höherer Dosen Clobazam wurde auch in der Nachbefragung deutlich. Immerhin 11 von 16 Probanden gaben an, während des Versuchs geschlafen zu haben. Die

parallel dazu aufgezeichneten EEGs bestätigten dies.

Weiterhin werden typische unerwünschte Wirkungen der Benzodiazepine angegeben, die nach 60 mg Clobazam noch deutlicher ausgeprägt sind, als nach 30 mg. Auch die zeitliche Dauer der Nachwirkungen gibt Aufschlüsse darauf, daß sie dosisabhängig sind.

Bei der Nachbefragung fiel auf, daß in der 60 mg Gruppe sechs von acht Probanden über Konzentrationsschwäche klagten, nach 30 mg war es nur ein Proband. Auch Benommenheit, Müdigkeit und ataktische Störungen waren bei 60 mg stärker ausgeprägt. Dies entspricht dem klinischen Bild, das bei akuter Überdosierung mit Benzodiazepinen auftritt (1).

Im Gegensatz dazu konnte Hindmarch in niedrigen Dosen von 20 mg/d oder 3 mal 10 mg/d kein "charakteristisches Wirkungsprofil der Benzodiazepine" bei Clobazam entdecken, da in seiner Studie keine Sedierung,sondern nur Anxiolyse nachzuweisen war (13).

Es lag deshalb nahe, im Anschluß an diese Studie weitere Untersuchungen mit einer zweimaligen Dosis von 15 mg Clobazam innerhalb 17 Stunden durchzuführen und im Hinblick auf Wirkungen auf die aktuelle Befindlichkeit und psychomotorische Leistungsfähigkeit als Ausdruck des Wachheitsgrades zu prüfen. Dies soll in der folgenden Studie geschehen.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie wurde unter Einfachblindbedingungen durchgeführt. Es sollte an zwei mal acht Probanden geprüft werden, wie sich die orale Gabe von 30 mg und 60 mg Clobazam auf den Säure-Basen-Haushalt und auf den Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffsättigung auswirkt.

Obwohl die Durchschnittswerte der wichtigsten Blutgasparameter während des Versuchszeitraums noch in physiologischen Bereichen blieben, zeigt sich insbesondere bei der höheren Dosierung eine Tendenz zu Hyperkapnie und Azidose.

Wie schon in früheren Studien über Clobazam, konnten wir die schlafanstoßende Wirkung des Medikaments feststellen. Mit steigender Dosierung traten allerdings auch unerwünschte Wirkungen wie Konzentrationsschwäche, Benommenheit und Müdigkeit mehr in den Vordergrund.

III. VERGLEICH DER WIRKUNG VON 15 MG CLOBAZAM UND PLACEBO

A. METHODE

1. Pharmakologie

Siehe dazu Einfachblindstudie Seite 4.

2. Versuchspersonen

Es stellten sich 16 männliche Versuchspersonen im Alter von 23 bis 33 Jahren (Mittel 27 Jahre), einer Körpergröße von 172 bis 199 cm (Mittel 178,3 cm) und einem Körpergewicht zwischen 58 und 80 kg (Mittel 69,7 kg) zur Verfügung (Einzelwerte siehe Tabelle 10). Jeder Proband nahm nur einmal an dem Versuch teil. Clobazam bzw. Placebo wurden nach einem festgelegten Schlüssel verabreicht. Sie wurden dem Probanden nach dem Zufall zugeordnet. Alle Probanden mußten anamnestisch und subjektiv gesund sein. Ferner wurde vorausgesetzt, daß sie in der Nacht vor dem Versuch mindestens sechs Stunden geschlafen und mindestens sechs Stunden keine Nahrung zu sich genommen hatten. Auch diese Versuchspersonen waren vorwiegend Studenten, die gegen Entgelt und nach Aufklärung über den Charakter des Experiments teilnahmen.

3. Versuchsanordnung

Weder dem Untersucher noch den Probanden war die verabreichte Testsubstanz bekannt. Zwei mal acht Probanden erhielten in einer randomisierten Reihenfolge je zur Hälfte Clobazam bzw. Placebo. Somit waren die Voraussetzungen für eine Doppelblindstudie erfüllt und eine objektive Beurteilung

der Wirkung von Clobazam möglich. Folgende Parameter wurden gemessen: Befindlichkeit und Konzentrationsleistung vor und nach dem Versuch. Außerdem wurden für die Versuchsdauer EEGs abgeleitet, die in einer separaten Studie behandelt werden (7).

Jeder Versuch war in zwei Tage unterteilt. Der erste Versuchsteil begann um 16 Uhr abends, der zweite um acht Uhr des darauffolgenden Morgens.

Die einzelnen Probanden erhielten abends und morgens die gleiche Medikation, also entweder Clobazam oder Placebo.

4. Versuchsdurchführung

Vor Versuchsbeginn wurde der Proband zur Erfassung seiner aktuellen Befindlichkeit mit der Befindlichkeitsskala nach von Zeerssen geprüft. Konzentrationsleistung und Aufmerksamkeit wurden mit dem d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest nach Brickenkamp, sowie zwei Untertests des HAWIE-Intelligenztests von Wechsler, dem Zahlensymboltest und dem Zahlennachsprechen erfaßt. Die zeitliche Aufeinanderfolge der einzelnen Tests war immer gleich.

Anschließend mußte sich der Proband auf eine Liege in einem abgedunkelten und schallgedämpften Raum legen und zunächst 10 Minuten ruhen, bevor ihm zum Zeitpunkt t=0 die Tabletten verabreicht wurden. Während der folgenden drei Stunden wurde der Proband angewiesen, ruhig auf der Liege zu bleiben.

Direkt nach Versuchsende wurde der Proband über seine Empfindungen während des Versuchs befragt (Tabelle 2). Dann wurden die oben angeführten Tests in der gleichen Reihenfolge wiederholt.

Zwei Stunden nach Versuchsende hatte der Proband einen

weiteren Fragebogen über seine subjektiven Eindrücke auszufüllen (Tabelle 3).

Der zweite Versuchstag verlief analog.

5. Versuchsplan

Zum Zeitpunkt t = 0 erhielten alle 16 Probanden an beiden Versuchstagen entweder 15 mg Clobazam oder Placebo. Als Placebo wurden Tabletten verwendet, die das Aussehen der Clobazamtabletten hatten. Nach dem Zufallsprinzip wurden die Probanden gleichmäßig auf zwei Gruppen verteilt. Die Versuchspersonen 1, 2, 7, 8, 9, 10, 12 und 15 erhielten 15 mg Clobazam, die Probanden 3, 4, 5, 6, 11, 13, 14 und 16 erhielten Placebo.

6. Meßgrößen

a. Aktuelle Befindlichkeit

Die momentane Stimmungslage des Probanden wurde mit der Befindlichkeitsskala nach von Zeerssen gemessen (27).

Auf dem Fragebogen sind 28 Paare von gegensätzlichen Eigenschaften angegeben, bei denen der Proband die für ihn im Moment am ehesten zutreffende ankreuzt. Eine dritte Spalte "weder-noch" ist vorhanden, wenn der Proband den Eindruck hat, daß keine der beiden Eigenschaften für ihn zutrifft (Fragebogen siehe Anlage 2). Jedes Kreuz wird mit zwei Punkten gewichtet, wenn es eine depressive Eigenschaft bezeichnet, jedes Kreuz in der Spalte "weder-noch" wird mit einem Punkt bewertet.

Eine hohe Punktzahl zeigt an, daß sich der Proband im Augenblick nicht wohlfühlt, er neigt zu depressiver Stimmung. Ein niedriger Wert zeigt momentanes Wohlbefinden an.

Der Test reagiert nach Angaben des Autors sehr empfindlich auf geringe Stimmungsschwankungen auch innerhalb kurzer Zeitintervalle. Die Bf-S wurde deshalb bereits des öfteren in der Medikamentenforschung eingesetzt (27). In der vorliegenden Untersuchung wurde die Parallelform der Bf-S, die Bf-S', verwandt.

b. Konzentrationsleistung

Unter Konzentration versteht man nach Haring und Leickert die aktive Hinwendung der Aufmerksamkeit auf bestimmte Gedanken, Vorstellungen und Handlungen bei gleichzeitiger Unempfindlichkeit gegenüber ablenkenden Reizen (11).

In der vorliegenden Studie wurden drei verschiedene Tests angewandt, um die Konzentrationsleistung zu prüfen.

aa. d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test

Der d2-Test nach Brickenkamp ist der zur Zeit am besten standardisierte Konzentrationstest (5). Er ist intelligenzunabhängig und verlangt rasche sichere Unterscheidung von einander ähnlichen Einzelheiten.

Aus einer Reihe von 47 d und p, die jeweils mit einer verschiedenen Anzahl von Strichen oben und unten (zusammen 1 bis maximal 4) versehen sind, sollen nur die d durchgestrichen werden, die mit zwei Strichen versehen sind, also $\overset{\shortparallel}{d}$, $\underset{\shortparallel}{d}$ oder $\overset{|}{d}$. Es sind keine p und keine d mit einem, drei oder vier Strichen zu markieren (Testbogen siehe Anlage 1).

Der Test besteht aus 14 Zeilen mit je 47 Items, zu deren Bearbeitung der Proband 15 Sekunden pro Zeile Zeit hat. Die in der Testanweisung angegebenen 20 Sekunden pro Zeile wurden verkürzt, weil der Test innerhalb kurzer Zeit wiederholt werden mußte, und weil sich das Probandengut aus Akademikern zusammensetzte. Auf einen Vergleich mit Normalwerten wurde damit verzichtet. Uns interessierten vornehmlich

die Vergleichswerte, d.h. die Differenz der erreichten Punktzahlen vor und nach dem Versuch, bzw. zwischen den beiden Versuchstagen.

Die erreichte Punktzahl errechnet sich aus der Gesamtzahl der vom Probanden bearbeiteten Zeichen minus der ausgelassenen oder der falsch bearbeiteten Zeichen.

Der d2-Test mißt die Leistung, die bei voller Konzentration erbracht wird. Die rasche und genaue Beachtung von Einzelheiten, die dieser Test prüfen soll, gehört zu den zentralen Fähigkeiten guter Autofahrer. Nach Angaben des Autors besteht ein Zusammenhang zwischen Testleistung und Fahrtauglichkeit (5). Auch in der Pharmakologie wurde dieser Test schon eingesetzt (5, 16).

bb. Zahlennachsprechen

Das Zahlennachsprechen ist ein Untertest des HAWIE-Intelligenztests von Wechsler (24). Der Proband hat die Aufgabe, Zahlenreihen in der vorgesagten Reihenfolge wiederzugeben. Wenn der Proband eine Zahlenreihe richtig wiederholt hat, wird eine um eine Zahl längere Reihe vorgegeben, die richtig wiederholt werden muß. Anschließend muß der Proband vorgegebene Zahlenreihen in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Die Anzahl der richtig wiederholten Zahlen ist gleich der erreichten Punktzahl (Testbogen siehe Anlage 3).

Nach Angaben des Autors läßt sich das Zahlennachsprechen als Merkfähigkeitstest verwenden (24). Niedrige Werte sind oft mit Störungen der Aufmerksamkeit verbunden. Vor allem korreliert das Versagen beim Zahlennachsprechen rückwärts oft mit Aufmerksamkeitsschwierigkeiten und mit einer mangelnden Bewältigung intellektueller Aufgaben, die Konzentration erfordern.

cc. Zahlensymboltest

Auch dieser Test wurde dem HAWIE-Intelligenztest entnommen (24).

Der Proband muß innerhalb einer vorgegebenen Zeit, hier 60 Sekunden, möglichst schnell und fehlerfrei zufällig angeordneten Zahlen von 0 bis 9 vorgegebene Symbole zuordnen. Jedes falsch zugeordnete Symbol wird mit einem Fehlerpunkt gewichtet, jedes falsch geschriebene И bekommt einen halben Fehlerpunkt. Die Fehlerpunkte werden von der erreichten Punktzahl abgezogen.

Auch hier interessierten vornehmlich die Differenzen aus den erreichten Punktezahlen vor und nach den Versuchen, bzw. zwischen den beiden Versuchstagen (Testbogen siehe Anlage 4).

Nach Angaben des Autors wird die Assoziation gewisser Symbole mit anderen Symbolen gefordert, wobei die Geschwindigkeit und Genauigkeit dieser Assoziation als Maßstab der intellektuellen Fähigkeiten dient (24).

Der Zahlensymboltest ist nach Janke einer der in Pharmakopsychologie und Pharmakotherapie am meisten benutzten Tests (16). Er ist als ein potentiell sensitives Verfahren anzusehen, der Veränderungen aufweist, wenn innere oder äussere Faktoren, wie Stress, Müdigkeit oder Abgeschlagenheit das Individuum beeinflussen (16).

7. Statistik

Zur Betrachtung der Kurven wurden die Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen der beiden Meßreihen für die 4 Testungen berechnet.

Die statistische Auswertung mittels U-Test nach Whitney, Student t-Test und mittels Trendanalyse war wegen der Ähnlichkeit der Meßreihen sowie der großen Streubreite der Einzelwerte nicht sinnvoll.

B. ERGEBNISSE

1. Befindlichkeit (Abbildung 13)

Zur Feststellung der aktuellen Stimmungsveränderung waren die Punktedifferenzen der Scores vor und nach den Versuchen sowie zwischen beiden Versuchstagen interessant.

Nach dem 1. Versuch fühlten sich in beiden Gruppen je vier Probanden besser, in Clobazamgruppe vier Probanden schlechter, in der Placebogruppe drei Probanden schlechter und ein Proband gleich.

Am Morgen des 2. Versuchstages fühlten sich in der Clobazamgruppe im Vergleich zu Ende des ersten Versuchstages vier Probanden besser, drei Probanden schlechter und ein Proband gleich. In der Placebogruppe fühlten sich fünf Probanden besser und drei Probanden schlechter.

Abbildung 13

Nach Ende des 2. Versuchs war bei sechs Probanden, die Clobazam erhalten hatten, eine Stimmungsverschlechterung zu verzeichnen, je ein Proband fühlte sich besser bzw. gleich. Dagegen fühlten sich in der Placebogruppe fünf Probanden besser und drei schlechter.
(Einzelwerte Tabelle 11)

2. Konzentrationsleistung

a. d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Abbildung 14)

Hier konnte am ersten Versuchstag in beiden Gruppen eine Leistungssteigerung erzielt werden, die sich bis zur 3. Testung am Morgen des zweiten Versuchstages fortsetzte. Nach Ende des zweiten Versuchstages kam es in der Clobazamgruppe zu einem durchschnittlichen Leistungsabfall, bei den Probanden, die Placebo erhalten hatten, blieb die durchschnittliche Leistung gleich.

Betrachtet man die Leistungsveränderungen der einzelnen Probanden, so ergibt sich folgendes Bild:

Bei den Probanden, die Clobazam erhalten hatten, waren am Ende des 1. Versuchstages sechs Probanden besser und zwei Probanden schlechter. In der Placebogruppe steigerten fünf Probanden ihre Leistung, zwei Probanden wurden schlechter, ein Proband erbrachte die gleiche Leistung wie vor dem Versuch.

Im Vergleich zum Vortag steigerten alle acht Probanden der Clobazamgruppe am Morgen des 2. Versuchstages ihre Leistung. In der Placebogruppe kam es bei sieben Probanden zu einer Leistungssteigerung, ein Proband verschlechterte sich.

Nach Ende des 2. Versuchs konnte bei keinem Probanden, die Clobazam erhalten hatten, eine verbesserte Leistung verzeichnet werden. Sechs Probanden verschlechterten sich und bei zwei Probanden blieb die Leistung konstant. In der Pla-

cebogruppe kam es bei drei Probanden zu einer Leistungssteigerung, vier Probanden verschlechterten sich und ein Proband erbrachte die gleiche Leistung wie zu Beginn des zweiten Versuchstages.

Während die Fehlerquote bei Probanden, denen Clobazam verabreicht wurde, bei allen vier Testungen nahezu konstant blieb, konnte die Kontrollgruppe ihre durchschnittliche Fehlerzahl bei anfänglich erhöhtem Fehlerscore im Laufe der vier Testungen senken.
Einzelwerte siehe Tabelle 12.

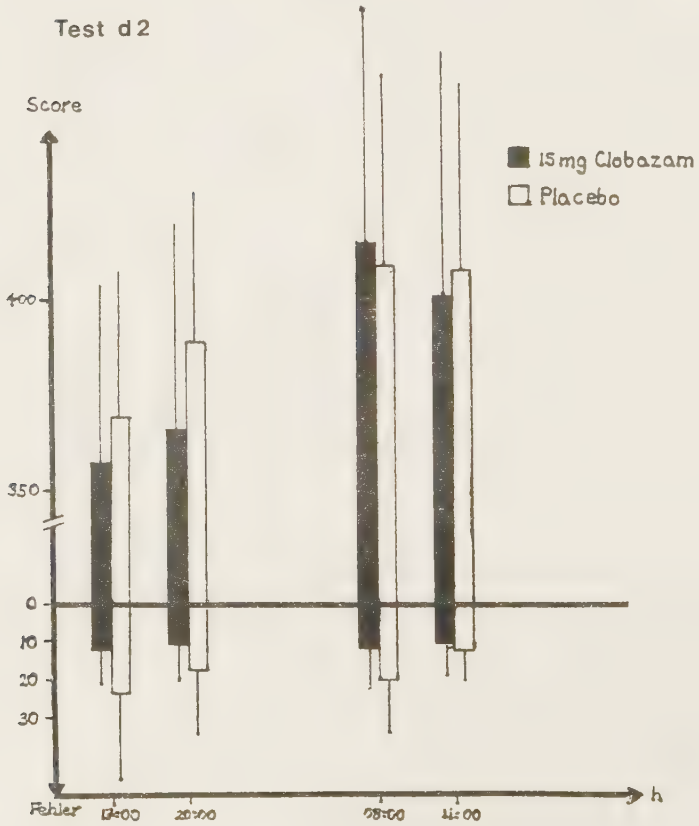


Abbildung 14

b. Zahlennachsprechen (Abbildung 15)

In der Clobazamgruppe verbesserten sich am 1. Versuchstag vier Probanden, drei Probanden blieben gleich und ein Proband verschlechterte sich. Sechs Probanden der Placebogruppe verbesserten sich, zwei Probanden wurden schlechter.

Am Morgen des 2. Versuchstages waren in beiden Gruppen gegenüber der Leistung nach Ende des ersten Versuchs vier Probanden besser. Drei Probanden der Clobazamgruppe verschlechterten sich, ein Proband blieb gleich. In der Kontrollgruppe erbrachten je zwei Probanden schlechtere bzw. gleiche Leistungen.

Nach Ende des 2. Versuchstages waren vier Probanden der Clobazamgruppe besser, drei Probanden verschlechterten sich und ein Proband blieb gleich. In der Placebogruppe wurden vier Probanden schlechter, ein Proband steigerte seine Leistung und drei Probanden erbrachten die gleiche Leistung.

Einzelwerte Tabelle 13.

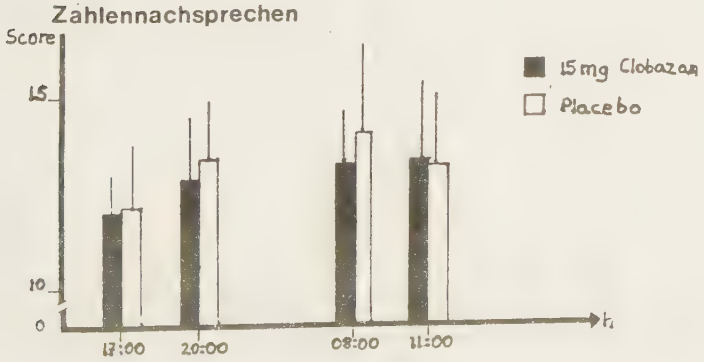


Abbildung 15

c. Zahlensymboltest (Abbildung 16)

Am 1. Versuchstag kam es in der Clobazamgruppe bei sechs Probanden, in der Placebogruppe bei sieben Probanden zu einer Leistungssteigerung.

Im Vergleich zum Vortag steigerten sieben Probanden der Clobazamgruppe zu Beginn des 2. Tages ihre Leistung, ein Proband erbrachte die gleiche Leistung. In der Placebogruppe kam es ebenfalls bei sieben Probanden zu einer Leistungssteigerung, ein Proband verschlechterte sich.

Nach dem 2. Versuchstag verschlechterten fünf Probanden der Clobazamgruppe ihre Leistung, drei Probanden verbesserten sich. In der Kontrollgruppe kam es bei sechs Probanden zu Leistungssteigerung, ein Proband verschlechterte sich, die Leistung eines Probanden blieb gleich.
Einzelwerte siehe Tabelle 14.

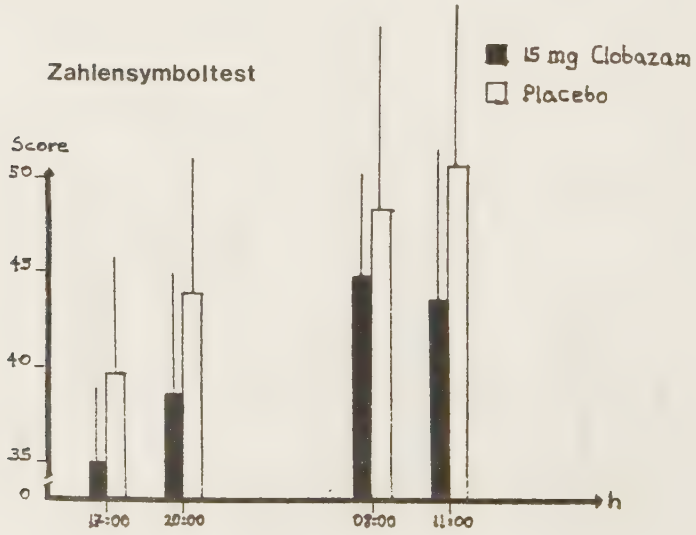


Abbildung 16

3. Subjektive Befindlichkeit (Abbildung 17)

a. Nach Versuchsende (Abbildung 17)

In der Clobazamgruppe gaben am ersten Versuchstag fünf Probanden an, geschlafen zu haben. Vier Probanden fühlten sich schwach, je drei Probanden hatten weiche Knie, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit oder Hustenreiz. Je ein Proband klagte über Hitzegefühle oder Sehstörungen. Ebenfalls ein Proband traute sich nicht mehr zu, Auto zu fahren. In der Kontrollgruppe hatten sieben Probanden den Eindruck, geschlafen zu haben, sechs Probanden verspürten Mundtrockenheit und zwei Probanden Schwäche. Ein Proband gab an, beim Autofahren beeinträchtigt zu sein.

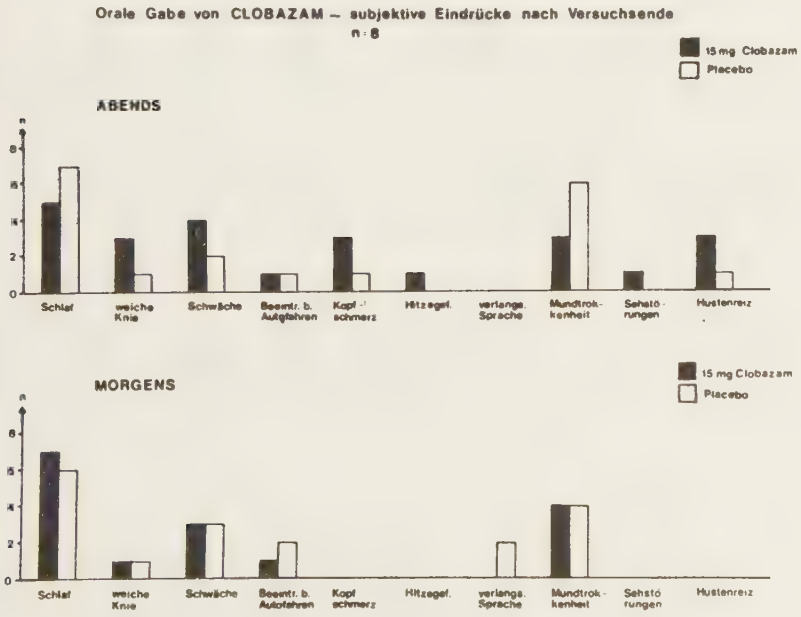


Abbildung 17

Am 2. Versuchstag hatten sieben der acht Probanden der Clobazamgruppe den Eindruck, geschlafen zu haben. In der Kontrollgruppe waren es sechs Probanden. In beiden Gruppen klagten je vier Probanden über Mundtrockenheit und je zwei Probanden über Schwäche. Beeinträchtigung beim Autofahren gaben zwei Probanden der Kontrollgruppe und ein Proband der Clobazamgruppe an.

b. Zwei Stunden nach Versuchsende (Abbildung 18)

Hier gaben in der Clobazamgruppe je drei Probanden am 1. Tag Müdigkeit, Benommenheit und Schwäche an, zwei Probanden wären nicht mehr Auto gefahren.

Am 2. Versuchstag wurde in drei Fällen Schwäche, je zwei Fällen Müdigkeit, Benommenheit oder mögliche Beeinträchtigung beim Autofahren angegeben; ein Proband hatte Konzentrationsschwierigkeiten.

In der Kontrollgruppe waren nach zwei Stunden in je einem Fall am 1. Tag Benommenheit, Schwäche, Konzentrationsschwierigkeiten oder mögliche Beeinträchtigung beim Autofahren vorhanden.

Am 2. Tag klagte je ein Proband über Benommenheit und Konzentrationsschwierigkeiten. Wie in der Clobazamgruppe hätten sich zwei Probanden Autofahren nicht mehr zugetraut.

Orale Gabe von CLOBAZAM – subjektive Eindrücke
2 Stunden nach Versuchsende n=8

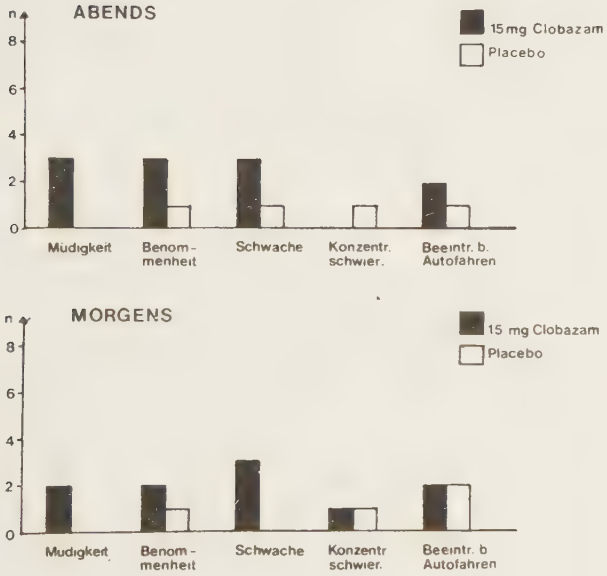


Abbildung 18

C. DISKUSSION

1. Befindlichkeit

Bei der aktuellen Befindlichkeit zeichnet sich eine Tendenz zur Verschlechterung ab bei Probanden, die die Wirksubstanz eingenommen hatten.

Die leichte Verschlechterung am 1. Versuchstag wurde am 2. Versuchstag noch deutlicher, obwohl vor dem Experiment ein niedriger Score, und damit relatives Wohlbefinden, vorgelegen hatte. Als Gründe sind laut der Befragung zwei Stunden nach Versuchsende an beiden Tagen Müdigkeit, Schwäche und Benommenheit anzunehmen, Beschwerden, die bei der Kontrollgruppe nicht angegeben worden waren. Auch in einer Vielzahl anderer Untersuchungen waren diese Beschwerden angegeben worden (17).

Dagegen war bei der Kontrollgruppe nach den Versuchen eine verbesserte Stimmungslage zu beobachten, die besonders am 1. Versuchstag ausgeprägt war. Der Grund dafür ist wohl, daß nach dem Versuch die Angst der Probanden verschwunden war. Dafür spricht auch der relativ konstante Score bei den folgenden Testungen.

Die leichte Befindlichkeitsverschlechterung nach Medikamenteneinnahme könnte darauf zurückzuführen sein, daß es bei Benzodiazepinen vor allem in den ersten Behandlungstagen zu Müdigkeit, Einschränkung der Aufmerksamkeit und Schläfrigkeit kommen kann (1).

Auffällig ist die gute Stimmungslage der Clobazamgruppe am Morgen des zweiten Tages vor dem Versuch, verglichen mit der Befindlichkeit vom Vorabend, während die Stimmungslage in der Kontrollgruppe gleich geblieben ist. Sie läßt sich am ehesten damit erklären, daß die Probanden nach Clobazam, dessen gut schlafanstoßende Wirkung bereits beschrieben ist, sehr gut geschlafen hatten und keine hangover-Wirkung verspürten (12).

In der Literatur finden sich dazu widersprüchliche Berichte. So konnte Hindmarch in einer Studie mit 30 gesunden Versuchspersonen, die über 12 Tage 20, 30 oder 40 mg Clobazam erhalten hatten, zunächst eine Verschlechterung der Befindlichkeit beim Aufwachen registrieren. Nach circa sieben bis elf Tagen kam es dann zu einer Verbesserung der morgendlichen Befindlichkeit (12).

Dagegen berichtet Biehl, daß es nach dreitägiger Medikation von 24 gesunden Versuchspersonen mit 20 mg Clobazam, 10 mg Diazepam oder Placebo, zu einer subjektiven Stimmungsverbesserung und Steigerung der Aktivität bei Clobazam kam (2).

In einer anderen, klinischen Studie, die an 55 Patienten durchgeführt wurde, wird eine anfängliche Stimmungsverschlechterung ebenfalls nicht beschrieben. Nach 14-tägiger Medikation mit Clobazam konnte bei diesen Patienten eine verbesserte Stimmungslage beobachtet werden, die anhand der Hamilton Angst Skala (HAS) und des Morbid Anxiety Inventory (MAI) objektiviert wurden (21).

Abschließend läßt sich sagen, daß sich in der vorliegenden Studie keine signifikante Befindlichkeitsverschlechterung nach Gabe von Clobazam ergeben hat, obwohl die Tendenz vorhanden ist.

Die Bf-S' ist ein sensitives Instrument der Befindlichkeitsmessung. Sie ist des öfteren bei Studien über Benzodiazepine angewandt worden. Dabei wurden nach i.v.-Applikation von SHF-312 und Midazolam eine statistisch signifikante Verschlechterung der aktuellen Befindlichkeit nachgewiesen (8, 9).

2. Konzentrationsleistung

Nach zweimaliger Gabe von 15 mg Clobazam zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Leistungsverschie-

bungen gegenüber Placebo. Es kann jedoch auch hier eine Tendenz zur Leistungsverschlechterung gesehen werden, die sich mit Ausnahme des Zahlennachsprechens bei allen Tests manifestiert.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Leistungsverschlechterung parallel mit der Verschlechterung der aktuellen Befindlichkeit einhergehen.

Das bessere Abschneiden beim Zahlennachsprechen in der vierten Testung bei Probanden, die Clobazam erhalten hatten, ist vereinbar mit der sogenannten reaktiven Anspannungssteigerung nach Düker, nach der bestimmte Personen trotz subjektiver Ermüdung bei Tests mit erhöhter Leistungsmotivation aufwarten, aus der eine Leistungssteigerung resultiert (16).

Als Lerneffekt ist der Leistungsanstieg bei den 2. und 3. Testungen gegenüber der 1. Testung zu bewerten. In der 4. Testung wird in der Clobazamgruppe dieser Effekt kupiert, wie im Vergleich zur Placebogruppe beim d2-Test und beim Zahlensymboltest ersichtlich ist. Daraus kann man schließen, daß der Leistungsabfall bei der letzten Testung auf die Wirkung von Clobazam zurückzuführen ist. Immerhin verschlechterten sich von acht Probanden sechs und zwei Probanden erbrachten beim d2-Test die gleiche Leistung; beim Zahlensymboltest kam es bei fünf Probanden zu einem Leistungsabfall.

Der Zahlensymboltest wurde bereits in anderen Clobazamstudien als Prüfmaß für psychomotorische Funktionen verwendet.

So prüften Wittenborn et al. an 90 Versuchspersonen die Wirkung von 30 mg Clobazam, 15 mg Diazepam und Placebo über den Tag verteilt. Mit dem Zahlensymboltest wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen nachgewiesen, Wittenborn kam jedoch zu dem Schluß, daß Clobazam im Vergleich zu Diazepam eine motivierende Wirkung auf einige psychomotorische Funktionen haben könne. Gleich-

zeitig stellte er fest, daß sich die Wirkungen von Clobazam und Placebo nicht unterscheiden (29). Die letzte Aussage vereinbart sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Salkind. In einer klinischen Studie, die über 14 Tage durchgeführt wurde, wurden wiederum Clobazam und Diazepam gegen Placebo getestet. Dabei zeigte sich, daß beim Zahlensymboltest eine starke Leistungsverbesserung bei denjenigen Patienten eingetreten war, die Clobazam oder Placebo erhalten hatten. Der Autor schließt daraus, daß im Gegensatz zu Diazepam, Clobazam keinen Abfall der Leistung bewirkt, und daß seine Wirkung der von Placebo gleicht (21).

3. Beeinträchtigung beim Autofahren

Obwohl dieser Parameter in der vorliegenden Studie nicht ausdrücklich geprüft wurde, soll dazu Stellung genommen werden. Laut Brickenkamp korrelieren Testleistungen beim d2-Test mit der Fahrtauglichkeit (5). Wie oben gezeigt, konnte kein signifikanter Unterschied zu Placebo gemessen werden, obwohl sich am Ende des 2. Versuchstages eine Tendenz zur Verschlechterung der Testleistung nach Clobazam abzeichnet. Bei der Nachbefragung der subjektiven Einschätzung ergab sich kein Hinweis auf mögliche Beeinträchtigung gegenüber Placebo.

Andere Studien, bei denen speziell die Fähigkeiten beim Autofahren nach Clobazam getestet wurden, wiesen ebenfalls keine Beeinträchtigung nach. So stellte Biehl nach 20 mg Clobazam im Gegensatz zu Diazepam und Placebo sogar eine erhöhte Bremsbereitschaft fest (2).

Auch Hindmarch prüfte das Fahrverhalten an 10 gesunden Probanden nach abendlicher Medikation von 20 mg Clobazam oder Placebo. Die Probanden mußten unter anderem Rückwärts-

einparken und Slalomfahren. Dabei konnte lediglich beim Rückwärtseinparken ein Unterschied gegenüber Placebo festgestellt werden, weil die Einparkzeit nach Clobazam signifikant länger war (15).

Was die Applikation von 15 mg Clobazam betrifft, passen unsere Ergebnisse also zu denen von Biehl und Hindmarch.

Wie in der ersten Studie mit 30 bzw. 60 mg Clobazam in der Nachbefragung deutlich wurde, ist die subjektive Beeinträchtigung, auch was Autofahren betrifft, bei höheren Dosierungen nicht von der Hand zu weisen: von 16 Probanden hätten sich 10 Probanden Autofahren nicht mehr zugetraut.

Es ist in der Praxis zwar nicht üblich, mehr als 30 mg Clobazam über den Tag verteilt zu verabreichen, dennoch sollte eine mögliche Beeinträchtigung nicht außer Acht gelassen werden, weil Benzodiazepine meistens über einen längeren Zeitraum verordnet werden, und weil der wirksame Metabolit Desmethylclobazam eine sehr lange Halbwertszeit bis zu 46 Stunden haben kann, sodaß eine kumulative Wirkung sicher ist.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie wurde unter Doppelblindbedingungen an 16 gesunden männlichen Versuchspersonen durchgeführt.

Es sollte geprüft werden, ob sich eine zweimalige Gabe von 15 mg Clobazam gegenüber Placebo auf die aktuelle Befindlichkeit und die Konzentrationsleistung auswirkt.

Es konnte keine signifikante Verschlechterung von Befindlichkeit und Konzentrationsleistung nachgewiesen werden, obwohl man aufgrund der Ergebnisse speziell des zweiten Versuchstages eine Tendenz dazu sehen kann.

Tabelle 1

ALTER, GRÖSSE, GEWICHT DER PROBANDEN

30 mg Clobazam

Prob. Nr.	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	23	188	75
2	27	176	75
6	28	174	70
7	27	180	71
9	24	180	69
11	26	171	56
12	24	185	82
15	31	174	65
$\bar{x}$	26,2	178,5	70,3

60 mg Clobazam

Prob. Nr.	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
3	26	181	72
4	26	172	71
5	28	199	78
8	31	168	64
10	27	183	95
13	27	180	70
14	26	180	70
16	23	174	65
$\bar{x}$	26,7	179,6	74,1

Tabelle 2

FRAGEN DIREKT NACH VERSUCHSENDE

1. Haben Sie während des Versuchs geschlafen?

2. Wie fühlen Sie sich jetzt? Verspüren Sie
   a. Schwindel
   b. weiche Knie
   c. unsicheren Gang
   d. Schwäche
   e. Kopfschmerzen
   f. Hitzegefühle
   g. Mundtrockenheit
   h. Sehstörungen
   i. Übelkeit

3. Angenommen, Sie würden jetzt Auto fahren. Fühlten Sie sich beeinträchtigt?

4. Ist Ihre Sprache verlangsamt?

Tabelle 3

NACHBEFRAGUNG ZUM CLOBAZAM-VERSUCH
(Auszufüllen innerhalb 24 Stunden nach Versuchsende)

1. Wie haben Sie sich beim Nachhausegehen gefühlt?

2. Wie lange hat dieser Zustand gedauert?

3. Wie äusserte sich dieser Zustand? Benommenheit, weiche Knie, Konzentrationsschwäche, etc.?

4. Haben Sie Müdigkeit verspürt, wenn ja, haben Sie geschlafen und wie lange?

5. Hatten Sie den Eindruck, daß Sie beim Autofahren beeinträchtigt waren, wenn ja, wie lange?

Tabelle 4 Orale Gabe von Clobazam - pH

30 mg

Pb t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
Nr.										
1	7,384	7,38	7,346	7,335	7,345	7,33	7,351	7,342	7,345	7,37
2	7,396	7,387	7,384	7,313	7,367	7,361	7,342	7,383	7,357	7,38
6	7,39	7,40	7,39	7,40	7,37	7,38	7,38	7,38	7,37	7,37
7	7,365	7,377	7,363	7,363	7,35	7,348	7,344	7,362	7,37	7,361
9	7,368	7,352	7,335	7,343	7,348	7,353	7,357	7,334	7,348	7,357
11	7,40	7,46	7,42	7,43	7,45	7,43	7,42	7,43	7,46	7,43
12	7,37	7,40	7,40	7,40	7,36	7,40	7,37	7,42	7,43	7,42
15	7,41	7,40	7,403	7,398	7,386	7,401	7,396	7,401	7,398	7,394
$\bar{x}$	7,385	7,395	7,380	7,373	7,372	7,375	7,370	7,382	7,385	7,385
s_D	0,016	0,031	0,029	0,040	0,034	0,033	0,027	0,035	0,041	0,027

60 mg

Pb t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
Nr.										
3	7,389	7,395	7,388	7,378	7,365	7,358	7,372	7,358	7,381	7,369
4	7,384	7,386	7,378	7,379	7,372	7,379	7,371	7,368	7,38	7,383
5	7,405	7,398	7,397	7,397	7,383	7,381	7,394	7,381	7,381	7,36
8	7,389	7,422	7,387	7,399	7,385	7,385	7,385	7,371	7,375	7,383
10	7,374	7,379	7,37	7,359	7,355	7,354	7,361	7,371	7,353	7,341
13	7,37	7,39	7,39	7,38	7,38	7,39	7,41	7,36	7,39	7,39
14	7,398	7,402	7,387	7,399	7,401	7,408	7,388	7,385	7,395	7,397
16	7,424	7,407	7,403	7,4	7,405	7,398	7,391	7,384	7,395	7,397
$\bar{x}$	7,391	7,397	7,388	7,386	7,381	7,382	7,384	7,372	7,381	7,378
s_D	0,017	0,013	0,010	0,015	0,017	0,018	0,016	0,010	0,014	0,020

Tabelle 5

Orale Gabe von Clobazam - pCO_2 (mm Hg)

30 mg

Pb Nr. t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
1	39.8	39.5	44.1	46.6	45.8	44.2	44.8	42.8	44.0	40.0
2	34.3	36.2	37.4	37.8	37.6	38.9	42.0	37.9	36.2	35.5
6	35	35	35	34	40.4	36.9	37.8	38	39.7	39.3
7	36.9	35.8	37.6	38	39.6	41.1	41.4	39.1	38.6	37.5
9	42.4	45.9	48.4	41.5	42.6	42.9	42.2	43.7	42.6	41.5
11	43	39	39	42	39	41	40	45	42	44
12	41	39	39.5	40	41	38	40	38	38	37
15	35.7	38.2	38.9	39.9	49	38.3	41	40.1	40	40.2
$\bar{x}$	38,5	38,6	39,9	39,9	40,6	40,2	41,2	40,6	40,1	39,4
s_D	3,5	3,4	4,3	3,7	2,6	2,6	2,0	2,9	2,6	2,7

60 mg

Pb Nr. t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
4	43.4	42.7	45.3	43.5	45.5	44.5	47.3	46.5	47.1	45.6
3	40.6	39	39.2	38.9	40.9	42.5	41.3	40.3	40.4	42
5	38.6	40.3	39.9	40.7	40.6	39.9	38.7	39.1	40.2	47
8	36.6	33.6	39.6	37	38	39.6	39.1	39.7	40.1	38.3
10	40.2	39.8	40.5	44.9	44.9	46.9	45.2	44	45.6	48.1
13	43	43	43	41	41	43	40	46	43	42
14	37.3	37.6	38.1	36	37.7	36.2	38.4	39.3	37.4	39.2
16	31.9	33.5	31.9	32.8	32.6	32.5	35.8	32.7	34.5	31.8
$\bar{x}$	39,0	38,7	39,7	39,4	40,2	40,6	40,7	41,0	41,0	41,8
s_D	3,8	3,6	3,9	4,0	4,1	4,6	3,8	4,5	4,1	5,3

Tabelle 6 Orale Gabe von Clobazam - pO_2 (mm Hg)

30 mg

Pb Nr.	t(min) - 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
1	94.5	94.3	89.7	86	90.3	90.3	92.1	86.6	83.3	97
2	84.1	83.5	89.8	82.4	85.4	79.7	75.8	99.2	79.1	80.3
6	85	85	82	74	77	78.6	78.9	77.2	75.6	81.2
7	91.2	96.3	93.4	96.9	89.5	89.4	95.4	101.6	100.4	99.9
9	88.3	78.3	79.2	90.9	87.3	90.9	92.1	91.5	93.3	90.4
11	91	98	87	90	96	92	94	93	89	92
12	90	95	92	95	105	88	95	96	92	91
15	81.6	84.8	88	89.3	87.6	89.3	97.4	103.8	97.4	91.1
$\bar{x}$	88,1	89,4	87,6	88,1	89,8	87,3	90,1	93,6	88,8	90,4
s_D	4,5	7,3	4,9	7,3	8,1	5,2	8,1	8,7	8,8	6,8

60 mg

Pb Nr.	t(min) - 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
4	81.1	84.5	81.8	85.4	85.1	93.3	84.6	85.6	88.9	89
3	84.6	92.8	90	96	89.9	91.6	91.9	88.8	90.4	88.9
5	88	82.8	90.4	84	88.3	89.6	93.5	91.8	83.5	85
8	87.4	99.1	86.3	91.8	92.2	88.9	91.5	89.8	98.9	98.7
10	83.9	83.1	84.6	81	81.8	81.7	83.5	86.4	88.9	77.7
13	98	86	88	87	87	87	90	92	84	81
14	87.4	94.5	90.7	93.6	86.3	92.3	95.7	98.9	92.4	93.2
16	88.7	81.9	88.4	89.9	89.5	90.1	93	97.4	94.5	96.9
$\bar{x}$	87,4	88,1	87,5	88,7	87,5	89,3	90,5	91,4	90,2	88,6
s_D	5,0	6,5	3,1	5,0	3,2	3,7	4,3	4,8	5,2	7,1

Tabelle 7

Orale Gabe von Clobazam - O_2-Sättigung (%)

30 mg

Pb Nr. \ t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
1	97.1	97.1	96.4	95.9	96.4	96.3	96.6	96.1	95.7	97
2	96.3	96.2	96.8	95.9	96.2	95.4	94.4	97.4	95.3	95.7
6	96	96	95	94	94	95	95	94	94	95
7	96.8	97.2	96.9	97.2	96.5	96.4	96.9	97.5	97.4	97.4
9	96.5	94.9	94.9	96.5	96.2	96.6	96.7	96.5	96.8	96.6
11	96	98	96	97	98	97	97	97	97	97
12	96	97	96	97	98	96	97	97	96	96
15	96.2	96.4	96.7	96.8	96.6	96.8	97.4	97.8	97.4	96.9
$\bar{x}$	96,4	96,5	96,1	96,3	96,5	96,2	96,4	96,7	96,2	95,9
s_D	0,4	0,9	0,8	1,0	1,2	0,7	1,1	1,2	1,2	1,1

60 mg

Pb Nr. \ t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
4	95.7	96.2	95.7	96.2	96.1	96.9	96	96.1	96.5	96.6
3	96.3	97.1	96.8	97.2	96.6	96.7	96.8	96.4	96.8	96.5
5	96.7	96.1	96.9	96.1	96.6	96.7	97.1	96.9	96.1	96.1
8	96.6	97.7	96.4	97	97	96.7	96.9	96.6	97.4	94.4
10	96.1	96	96.1	95.5	95.5	95.5	95.8	96.3	96.4	94.7
13	97	92	96	96	96	96	96	96	96	95
14	96.7	97.2	96.9	97.2	96.6	97.1	97.2	97.4	97.1	97.1
16	97	96.2	96.8	96.9	96.9	96.9	97.1	97.4	97.2	97.4
$\bar{x}$	96.5	96,1	96,4	96,5	96,4	96,6	96,6	96,6	96,7	95,9
s_D	0,5	1,8	0,5	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	1,1

Tabelle 8 Orale Gabe von Clobazam - HCO_3^-

30 mg

Pb t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
Nr.										
1	23.7	23.3	24	24.5	24.4	23.2	24.7	23.1	23.9	23
2	21	21.3	22.3	21.9	21.6	22	22.7	22.5	20.2	21.2
6	21.5	22.5	21.5	21.5	22.5	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5
7	21.1	21	21.4	21.0	21.6	22.6	22.5	22.2	22.3	21.3
9	24.3	25.4	23.3	21.5	23.3	23.6	23.6	23.2	23.4	23.2
10	25.5	27.5	26	21.5	26.5	26.5	25	28	28.5	27.5
12	23	23	24	24	22.5	23.5	22.5	24.5	24.5	24
15	22.6	23.6	24.2	24.6	23.3	23.7	25.2	24.8	24.6	24.6
$\bar{x}$	22,8	23,5	23,5	23,4	23,3	23,4	23,5	23,7	23,6	23,3
s_p	1,6	1,5	1,9	1,6	1,7	1,5	1,4	2,1	2,5	2,1

60 mg

Pb t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
Nr.										
2	25.8	25.6	26.6	25.6	26.4	26.2	27.4	26.7	27.8	27.1
3	24.4	23.4	23.6	22.9	23.4	23.8	23.9	22.6	23.9	24.1
5	24.1	24.8	24.5	23.1	24.1	23.6	23.6	23.1	23.8	29.8
8	22	21.8	23.5	[illegible]	22.7	23.7	23.3	22.9	23.4	22.8
10	23.4	23.4	23.4	25.3	25	26.1	25.6	25.5	25.3	25.9
13	23	25	25	23	23	25	25	24	25	24
14	22.9	23.4	22.4	22.2	23.4	22.8	23.1	23.4	22.9	24
16	20.8	21	19.9	20.2	22.4	20	21.7	19.4	21.1	19.5
$\bar{x}$	23,3	23,6	23,7	23,2	23,6	23,9	24,2	23,7	24,2	24,7
s_p	1,5	1,6	1,9	1,7	1,8	2,0	1,4	2,1	2,0	3,1

Tabelle 9

Orale Gabe von Clobazam - Basenüberschuß

30 mg

Pb Nr. \ t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
1	-0.7	-1.1	-1.4	-1.1	-0.8	-2.5	-0.7	-2.3	-1.5	-2
2	-2.4	-2.1	-1.8	-2.3	-2.8	-2.7	-2.6	-1.6	-4.1	-2.9
6	-3	-2	-3	-3	-2	-3	-2	-2	-2	-2
7	-3.3	-3	-3.1	-2.9	-3.1	-2.5	-2.7	-2.5	-2.1	-3.3
9	-0.6	-0.1	-0.3	-2.7	-1.9	-1.4	-1.4	-2.4	-1.9	-1.7
11	+2	+4	+1	+3	+3	+3	+1	+5	+5.5	+4
12	-1	-1	0	0	-2	-0.5	-2	+0.5	+0.5	0
15	-0.9	-0.3	+0.2	+0.4	-0.9	-0.2	+0.8	+0.7	+0.4	+0.3
$\bar{x}$	-1,2	-0,7	-1,1	-1,1	-1,3	-1,2	-1,2	-0,6	-0,7	-1,0
s_D	1,7	2,1	1,5	2,1	1,9	2,0	1,4	2,6	2,9	2,4

60 mg

Pb Nr. \ t(min)	- 10	0	30	45	60	75	90	120	150	180
4	+1.1	+1	+1.6	+0.8	+1.3	+1.3	+2	+1.4	+2.6	+2.1
3	+0.1	-0.3	-0.6	-1.4	-1.4	-1.2	-0.8	-2.2	-0.5	-0.7
5	+0.2	+0.6	+0.3	-0.6	-0.3	-0.8	-0.5	-1.2	-0.7	+3.2
8	-1.8	-1.1	-0.6	-1	-1.4	-0.7	-0.9	-1.6	-1.2	-1.4
10	-1.2	-1	-1.3	-0.2	-0.5	+0.3	+0.1	+0.3	-0.3	-0.2
13	-1	+1	+1	-1	-1	+1	+1	0	+1	0
14	-0.9	-0.5	-1.2	-1.4	-0.5	-0.8	-1	-0.9	-1	-0.1
16	-1.8	-2.1	-3.1	-2.9	-2.7	-3.2	-2.1	-4	-2.4	-3.6
$\bar{x}$	-0,7	-0,3	-0,5	-1,0	-0,8	-0,5	-0,3	-1,0	-0,3	-0,1
s_D	1,0	1,1	1,5	1,1	1,1	1,4	1,3	1,7	1,5	2,1

Tabelle 10

Vergleich der Wirkung von 15 mg Clobazam und Placebo

ALTER, GRÖSSE, GEWICHT DER PROBANDEN

Prob. Nr.	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	27	179	69
2	28	179	65
3	24	175	68
4	24	182	78
5	26	199	80
6	31	173	65
7	33	177	74
8	26	178	58
9	28	172	68
10	26	180	70
11	25	176	74
12	32	179	77
13	24	173	70
14	25	182	69
15	30	175	66
16	23	174	65
$\bar{x}$	27	178,3	69,7

Tabelle 11

Befindlichkeitsskala - Scores

CLOBAZAM	1. Versuchstag		2. Versuchstag	
Prob. Nr.	vor	nach	vor	nach
1	11	15	10	12
2	4	3	5	10
7	33	27	23	31
8	24	14	14	16
9	0	2	0	0
10	18	13	15	10
12	12	23	11	24
15	6	20	4	7
$\bar{x}$	13,5	14,6	10,3	13,8
s_D	11,0	8,9	7,3	9,8

PLACEBO	1. Versuchstag		2. Versuchstag	
Prob.Nr.	vor	nach	vor	nach
3	24	27	18	17
4	6	6	24	6
5	11	8	11	9
6	18	32	17	37
11	32	18	7	3
13	34	15	18	22
14	16	3	7	2
16	5	5	6	6
$\bar{x}$	18,3	14,3	13,5	12,8
s_D	11,0	10,1	6,7	12,0

Befindlichkeitsveränderungen zwischen den einzelnen Testungen

a: 1. Testung c: 3. Testung

b: 2. Testung d: 4. Testung

Clobazam	besser	schlechter	gleich
b - a	4	4	0
c - b	4	3	1
d - c	1	6	1
Placebo			
b - a	4	3	2
c - b	5	3	0
d - c	5	3	0

Tabelle 12

d2 - Scores (Fehlerpunkte)

CLOBAZAM	1. Versuchstag		2. Versuchstag	
Prob.Nr.	vor	nach	vor	nach
1	339(15)	341(21)	416(30)	355(16)
2	430(12)	464(9)	5o3(15)	474(14)
7	364(18)	343(18)	383(13)	367(9)
8	393(29)	390(26)	480(18)	480(27)
9	386(5)	415(3)	455(3)	473(4)
10	281(14)	297(6)	315(1)	312(4)
12	314(0)	328(3)	360(9)	360(2)
15	347(7)	350(4)	408(4)	388(2)
$\bar{x}$	356,8(12,5)	366,0(11,3)	415 (11,6)	401,1(9,8)
s_D	47 (8,9)	54 (9,1)	63 (9,6)	65 (8,8)

PLACEBO	1. Versuchstag		2. Versuchstag	
Prob.Nr.	vor	nach	vor	nach
3	362(16)	381(1)	388(5)	403(1)
4	324(27)	348(31)	366(28)	355(12)
5	390(77)	387(49)	401(40)	381(20)
6	442(22)	451(17)	487(27)	469(10)
11	376(15)	412(16)	473(17)	489(17)
13	337(15)	326(18)	389(30)	369(21)
14	388(15)	388(4)	427(6)	427(8)
16	331(3)	419(1)	339(5)	372(0)
$\bar{x}$	368,8(23,8)	389,0(17,1)	408,8(19,8)	408,1(11,1)
s_D	39 (22,6)	40 (16,5)	51 (13,5)	49 (8)

d2-Leistungsveränderungen zwischen den einzelnen Testungen

a: 1. Testung c: 3. Testung

b: 2. Testung d: 4. Testung

Clobazam	besser	schlechter	gleich
b - a	6	2	0
c - b	8	0	0
d - c	0	6	2
Placebo			
b - a	5	2	1
c - b	7	1	0
d - c	3	4	1

Tabelle 13

Zahlennachsprechen - Scores

CLOBAZAM	1. Versuchstag		2. Versuchstag	
Prob.Nr.	vor	nach	vor	nach
1	12	15	16	15
2	11	11	14	11
7	12	15	14	16
8	12	13	12	14
9	11	12	13	15
10	14	14	13	13
12	12	12	12	13
15	12	11	12	10
$\bar{x}$	12	12,9	13,3	13,4
s_D	0,9	1,6	1,4	2,1

PLACEBO	1. Versuchstag		2. Versuchstag	
Prob.Nr.	vor	nach	vor	nach
3	13	12	13	13
4	13	15	15	15
5	14	16	17	16
6	14	12	13	12
11	10	13	11	12
13	12	14	14	14
14	11	13	15	13
16	10	12	11	10
$\bar{x}$	12,1	13,4	13,6	13,3
s_D	1,6	1,5	2,1	1,8

Leistungsveränderungen zwischen den einzelnen Testungen

a: 1. Testung c: 3. Testung

b: 2. Testung d: 4. Testung

Clobazam	besser	schlechter	gleich
b - a	4	1	3
c - b	4	3	1
d - c	4	3	1
Placebo			
b - a	6	2	0
c - b	4	2	2
d - c	1	4	3

Tabelle 14

Zahlensymboltest - Scores

CLOBAZAM	1. Versuchstag		2. Versuchstag	
Prob.Nr.	vor	nach	vor	nach
1	38,5	45	53	60
2	34	42	48	43
7	31	30	39	35
8	38	41	41	42
9	39	43	49	46
10	35	35,5	43	41
12	36	43	48	49
15	29	29	37	33
$\bar{x}$	35,1	38,6	44,8	43,6
s_D	3,6	6,2	5,6	8,5

PLACEBO	1. Versuchstag		2. Versuchstag	
Prob.Nr.	vor	nach	vor	nach
3	47	53	64	67
4	30	39	37	39
5	43	42	43	50
6	48	57	61	59
16	36	36,5	40	40,5
13	35,5	41	44	50
14	38	42	47	47
11	40	40,5	50	52
$\bar{x}$	39,7	43,9	48,3	50,6
s_D	6,1	7,2	9,7	9,2

Leistungsveränderungen zwischen den einzelnen Testungen

a: 1. Testung c: 3. Testung

b: 2. Testung d: 4. Testung

Clobazam	besser	schlechter	gleich
b - a	6	1	1
c - b	7	0	1
d - c	3	5	0
Placebo			
b - a	7	1	0
c - b	7	1	0
d - c	6	1	1

Test d 2

Datum: _____ Nr.: _____

Name. _____ Vorname: _____

Beruf: _____ Alter: _____

Beispiele: d̈ d̈ d̈ d̈ d̈ d̈

Übungszeile:

d̈	p̈	d̈	d	d̈	d	p̈	d̈	d	p̈	d	d̈	d	d̈	p̈	p̈	d	d̈	d̈	p	d	d̈
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

	RW	%	PR	SW
GZ		–		
F				–
GZ – F		–		
SB		–		–
Fehlerverteilung				

Copyright by Verlag für Psychologie, Dr C. J. Hogrefe, Göttingen, 1962
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

1. d d p d d d p p d p d d d d d p d p d d d p p d d d d d d p d p d d p p d d d d p p d p d d p

2. p d p p d d d d p d p d d d p d d p d p d p d d p d p d d d d p d p d p d p d d d d p d p d d

3. d d d d p p d p d p p p d d p d p d p d d p d p d d p d p p d d d d p d d p d p d d d d d p d

4. d d p d d d p p d p d d d d d p d p d d d p p d d d d d d p d p d d p p d d d d p p d p d d p

5. p d p p d d d d p d p d d d p d d p d p d p d d p d p d d d d p d p d p d p d d d d p d p d d

6. d d d d p p d p d p p p d d p d p d p d d p d p d d p d p p d d d d p d d p d p d d d d d p d

7. d d p d d d p p d p d d d d d p d p d d d p p d d d d d d p d p d d p p d d d d p p d p d d p

8. p d p p d d d d p d p d d d p d d p d p d p d d p d p d d d d p d p d p d p d d d d p d p d d

9. d d d d p p d p d p p p d d p d p d p d d p d p d d p d p p d d d d p d d p d p d d d d d p d

10. d d p d d d p p d p d d d d d p d p d d d p p d d d d d d p d p d d p p d d d d p p d p d d p

11. p d p p d d d d p d p d d d p d d p d p d p d d p d p d d d d p d p d p d p d d d d p d p d d

12. d d d d p p d p d p p p d d p d p d p d d p d p d d p d p p d d d d p d d p d p d d d d d p d

13. d d p d d d p p d p d d d d d p d p d d d p p d d d d d d p d p d d p p d d d d p p d p d d p

14. p d p p d d d d p d p d d d p d d p d p d p d d p d p d d d d p d p d p d p d d d d p d p d d

Bf-S' Bf'

Inst Stat Datum Wt

I-Nr ICD-Nr Uhrzeit / Tz

V – IQ

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name Mädchenname

Vorname Geburtsdatum Alter Jahre

Beruf Geschlecht m/w

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch". Lassen Sie keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt:

		eher		eher	weder–noch
1.	aufgeschlossen		gehemmt		
2.	guter Dinge		trübsinnig		
3.	antriebslos		betriebsam		
4.	anfällig		robust		
5.	zielstrebig		ziellos		
6.	ernst		heiter		
7.	einfallsarm		einfallsreich		
8.	empfindlich		unempfindlich		
9.	pessimistisch		optimistisch		
10.	sorglos		grüblerisch		
11.	zerschlagen		munter		
12.	liebesfähig		liebesunfähig		
13.	schuldig		unschuldig		
14.	erschöpft		erholt		
15.	lebensmüde		lebenslustig		
16.	gut		böse		
17.	fröhlich		traurig		
18.	geliebt		ungeliebt		
19.	träge		aktiv		
20.	verschlossen		zugewandt		
21.	lebendig		leblos		
22.	temperamentvoll		lahm		
23.	aufmerksam		zerstreut		
24.	verzweifelt		hoffnungsvoll		
25.	zufrieden		unzufrieden		
26.	ängstlich		draufgängerisch		
27.	kraftvoll		kraftlos		
28.	ausgeglichen		rastlos		

Versuch Nr.: Datum:

3. ZAHLENNACHSPRECHEN

VORWÄRTS	RÜCKWÄRTS
5, 8, 2	2, 4
6, 9, 4	5, 8
6, 4, 3, 9	6, 2, 9
7, 2, 8, 6	4, 1, 5
4, 2, 7, 3, 1	3, 2, 7, 9
7, 5, 8, 3, 6	4, 9, 6, 8
6, 1, 9, 4, 7, 3	1, 5, 2, 8, 6
3, 9, 2, 4, 8, 7	6, 1, 8, 4, 3
5, 9, 1, 7, 4, 2, 8	5, 3 9, 4, 1, 8
4, 1, 7, 9, 3, 8, 6	7, 2, 4, 8, 5, 6
5, 8 1, 9, 2, 6, 4, 7	8, 1, 2, 9, 3, 6, 5
3, 8, 2, 9, 5, 1, 7, 4	4, 7, 3, 9, 1, 2, 8
2, 7, 5, 8, 6, 2, 5, 8, 4	9, 4, 3, 7, 6, 2, 5, 8
7, 1, 3, 9, 4, 2, 5, 6, 8	7, 2, 8, 1, 9, 6, 5, 3

[illegible] :

[illegible]

[illegible]

ZAHLEN-SYMBOL-TEST

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⋈	⊐	∟	⊔	○	∧	×	=

Beispiel

2	1	3	1	2	4	3	5	3	1	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6

1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7

6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3

LITERATURVERZEICHNIS

1) Benkert O., Hippius H., Psychiatrische Pharmakotherapie, Heidelberg 1980

2) Biehl B., Studies of Clobazam and Car Driving; British Journal of Clinical Pharmacology, 1979

3) Borchard U., Tranquillantien aus pharmakologischer Sicht, Medica, 9. September 1981

4) Braestrup C., Benzodiazepine Receptors, Arzneimittelforschung 30, 1980

5) Brickenkamp R., Test d2 Aufmerksamkeitsbelastungstest, Göttingen 1975

6) Costa E., Benzodiazepines and Neurotransmitters, Arzneimittelforschung 30, 1980

7) Doenicke A., Reimann H.J., Einfluß verschiedener Dosen Clobazam auf die Vigilanz (persönliche Mitteilung)

8) Doenicke A., Henning H.J., SHF 312 und seine Auswirkungen auf Befindlichkeit und Konzentration (persönliche Mitteilung)

9) Doenicke A., Donner W., Befindlichkeit und Konzentrationsleistung nach i.v.-Applikation von Midazolam (persönliche Mitteilung)

10) Hanks G. W., Clobazam: Pharmacological and Therapeutic Profile, Br. J. Clin. Pharm. 1979

11) Haring C. und Leickert K.H., Wörterbuch der Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete, Stuttgart 1968

12) Hindmarch I., Parrott A.C., The Effect of a Subchronic Administration of three Dose Levels of Clobazam on Subjective Assessment of Sleep and Aspects of Psychomotor Performance the Morning following Night Time Medication, Arzneimittelforschung 28, 1978

13) Hindmarch I., Some Aspects of the Effects of Clobazam on Human Psychomotor Performance, Br. J. Clin. Pharm. 1979

14) Hindmarch I. and Clyde C.A., The Effects of Triazolam and Nitrazepam on Sleep Quality, Morning Vigilance and Psychomotor Performance, Arzneimittelforschung 30, 1980

15) Hindmarch I., Clobazam, a 1.5-Benzodiazepine and Car Driving Ability, Br. J. Clin. Pharm., 1977

16) Janke W., Psychodiagnostische Methoden in der Human-Psychopharmakologie, Nürnberg 1977

17) Koeppen D., Review of Clinical Studies on Clobazam, Br. J. Clin. Pharm., 1979

18) Nicholson A.N., Differential Effects of the 1,4- and 1,5-Benzodiazepines on Performance in Man, Br. J. Clin. Pharm. 1979

19) Pleuvry B.J., Respiratory and Psychological Effects of Oral Temazepam in Volunteers, British Journal of Anaesthesiology, 1980

20) Pöldinger W., Kompendium der Psychopharmakotherapie, 1975

21) Salkind M.R., Evaluation of the Effects of Clobazam on Mood and Psychomotor Performance in Clinically Anxious Patients in General Practice, Br. J. Clin. Pharm. 1979

22) Siegenthaler W., Klinische Pathophysiologie, Stuttgart, 1976

23) Schacht U., Bäcker G., Effects of Clobazam in Benzodiazepine Receptor Binding Assays, Drug Development Research, 1982

24) Vallner J.J., Kotzan J.A., Plasma Levels of Clobazam after 10-, 20- and 40 mg Tablet Doses in Healthy Subjects, J. of Clinical Pharmacology, July 1980

25) Vollmer K.O., Zur pharmakokinetischen Differenzierung von Benzodiazepinen, Fortschritte der Medizin, 21, 1981

26) Wechsler D., Die Messung der Intelligenz Erwachsener, Textband, Stuttgart 1956

27) v. Zeerssen D., Befindlichkeitsskala Bf-S, Weinheim, 1976

28) Wittenborn J.R., Effects of Benzodiazepines on Psychomotor Performance, Br. J. Clin. Pharm., 1979

29) Wittenborn J.R., Psychomotor Changes During Initial Day of Benzodiazepine Medication, B. J. Clin. Pharm. 1979

Ich danke

Herrn Professor Dr. med. A. Doenicke für die Überlassung des Themas und für die tatkräftige Unterstützung bei der Realisation der Arbeit,

und Herrn H. Suttmann, Assistenzarzt am Anästhesiologischen Institut, für die Hilfe in technischen und methodischen Fragen.

L e b e n s l a u f

Geboren wurde ich am 22. September 1945 in Fischbach/Oberfranken als Tochter des Friseurmeisters Adolf Kestel und der Krankenschwester Erna Kestel, geborene Duscha.

Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Fischbach trat ich an die Oberrealschule in Kronach über, die ich mit der mittleren Reife abschloß.

Im Herbst 1962 begann ich eine Ausbildung als Fremdsprachensekretärin an der Sprachenschule der Stadt München, die ich Anfang 1966 mit Diplomen in Englisch und Französisch beendete. Es folgten ein viermonatiger Studienaufenthalt in England und der zweimonatige Besuch der Universität von Tours, wo ich ein weiteres Sprachdiplom in Französisch erwarb.

Ab Herbst 1966 arbeitete ich als Fremdsprachensekretärin bei der Firma Rossal in München. 1967 wechselte ich zu Radio Freies Europa über. Dort arbeitete ich zunächst als Fernschreiberin, dann als Redaktionsassistentin in der Zentralnachrichtenredaktion bis 1972.

Im Anschluß daran besuchte ich das München-Kolleg, wo ich über den zweiten Bildungsweg 1974 zur allgemeinen Hochschulreife gelangte.
Im Wintersemester 1974/75 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium in München, das ich im Oktober 1980 mit dem Staatsexamen abschloß. Die Approbation als Ärztin erhielt ich im November 1980.

Ab Ende Dezember 1980 arbeitete ich als Assistenzärztin im Bezirkskrankenhaus Parsberg II, einem Behandlungszentrum für drogenabhängige Jugendliche.

Im April 1981 wechselte ich zur Landesversicherungsanstalt Schwaben, wo ich 1 1/4 Jahre lang in der Rehabilitationsklinik für Innere Krankheiten in Bad Wörishofen als Assistenzärztin tätig war.
Danach stellte ich meine Dissertation fertig, ehe ich am 1. November 1982 die Beschäftigung als Assistenzärztin am Bezirkskrankenhaus Taufkirchen/Vils aufnahm.

Seit Januar 1982 bin ich verheiratet.